

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg rilpivirina.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 56 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do umazano bela okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 6,4 mm z vtisnjenima oznakama "TMC" na eni strani in "25" na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo EDURANT je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1 - Human Immunodeficiency Virus-1) pri bolnikih, starih 12 let in več, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in virusnim bremenom  $\leq 100.000$  kopij RNK HIV-1/ml.

O uporabi zdravila EDURANT se je treba odločiti na osnovi rezultatov testiranja odpornosti (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavo bolnikov s HIV.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila EDURANT je ena 25 mg tableta enkrat na dan. Zdravilo EDURANT je **treba jemati z obrokom** (glejte poglavje 5.2).

#### *Prilagajanje odmerka*

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo rifabutin je treba odmerek zdravila EDURANT zvečati na 50 mg (dve 25 mg tableti) enkrat na dan. Po prenehanju sočasnega jemanja rifabutina je treba odmerek zdravila EDURANT zmanjšati na 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

#### *Pozabljeni odmerek*

Če se bolnik v 12 urah po času, ko običajno jemlje zdravilo, spomni, da je pozabil vzeti odmerek zdravila EDURANT, mora zdravilo vzeti s hrano čimprej, in nato nadaljevati z jemanjem zdravila po običajnem razporedu. V primeru, da se bolnik spomni na pozabljeni odmerek zdravila EDURANT več kot 12 ur po tem, ko bi ga moral vzeti, naj pozabljeni odmerek izpusti in nadaljuje z jemanjem zdravila po običajnem razporedu.

Če bolnik v obdobju 4 ur po tem, ko je vzel zdravilo bruha, naj vzame še eno tableto zdravila EDURANT z obrokom. Če bolnik bruha več kot 4 ure po tem, ko je vzel zdravilo mu, pred naslednjim običajnim odmerkom, ni potrebno vzeti dodatnega odmerka zdravila EDURANT.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši*

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je o uporabi zdravila EDURANT na voljo malo podatkov. Prilagajanje odmerkov zdravila EDURANT pri starejših bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri tej populaciji je pri uporabi zdravila EDURANT potrebna previdnost.

#### *Okvara ledvic*

Zdravilo EDURANT so preučevali v glavnem pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka rilpivirina ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo je pri uporabi rilpivirina potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo se kombinacija rilpivirina in močnega zaviralca CYP3A (npr. zaviralca HIV proteaze, okrepljenega z ritonavirjem) lahko uporablja le v primeru, da so koristi zdravljenja večje od tveganja (glejte poglavje 5.2).

V začetku zdravljenja z rilpivirinom je prišlo do majhnega zvečanja povprečne koncentracije kreatinina v serumu, ki je v nadaljevanju zdravljenja ostala konstantna. Ocenili so, da ta sprememba klinično ni pomembna (glejte poglavje 4.8).

#### *Okvara jeter*

Podatki o uporabi zdravila EDURANT pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A ali B) so omejeni. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka zdravila EDURANT ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba zdravilo EDURANT uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) uporabe zdravila EDURANT niso preučevali. Zato uporaba zdravila EDURANT pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila EDURANT pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### *Nosečnost*

Med nosečnostjo so opazili manjšo izpostavljenost rilpivirinu, zato je treba virusno breme skrbno spremljati. Alternativno pa se lahko razmisli tudi o zamenjavi protiretrovirusnega zdravljenja (glejte poglavja 4.4, 4.6, 5.1 in 5.2).

### Način uporabe

Zdravilo EDURANT je treba jemati peroralno, enkrat na dan, **z obrokom** (glejte poglavje 5.2). Priporočeno je, da bolnik filmsko obloženo tableto pogoltne celo z vodo, tablet ne sme žvečiti ali zdrobiti.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zaradi indukcije encima CYP3A ali zvišanja vrednosti pH v želodcu lahko pride do znatnih znižanj koncentracij rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša njegov terapevtski učinek (glejte poglavje 4.5), zato zdravila EDURANT ne smete uporabljati v kombinaciji z:

- antikonvulzivi: karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin,
- protimikobakterijskimi zdravili: rifampicin, rifapentin,
- zaviralci protonske črpalke: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol in rabeprazol,
- sistemsko danim glukokortikoidom deksametazonom (razen če gre za enkratni odmerek),

- šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

##### Virološki neuspeh zdravljenja in razvoj odpornosti na zdravljenje

Zdravila EDURANT niso preskušali pri bolnikih s predhodnim virološkim neuspehom na katero drugo protiretrovirusno zdravljenje. Preglednica mutacij, povezanih z odpornostjo na rilpivirin, v poglavju 5.1 se lahko uporablja samo kot smernica pri uporabi zdravila EDURANT pri populaciji, ki še ni bila zdravljena s protiretrovirusnimi zdravili.

V analizi združenih podatkov o učinkovitosti iz preskušanj faze III pri odraslih bolnikih po 96 tednih, je bilo pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom > 100.000 kopij RNK HIV-1/ml, ki so prejeli rilpivirin, tveganje za virološki neuspeh večje (18,2% v skupini, ki je jemala rilpivirin v primerjavi s 7,9% v skupini, ki je jemala efavirenz), kot pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom ≤ 100.000 kopij RNK HIV-1/ml (5,7% v skupini, ki je jemala rilpivirin v primerjavi s 3,6% v skupini, ki je jemala efavirenz). Pri bolnikih, zdravljenih z rilpivirinom, so v prvih 48 tednih preskušanj opazili večje tveganje za virološki neuspeh (glejte poglavje 5.1). Stopnja z zdravljenjem povezane odpornosti na zaviralce ne-nukleozidne reverzne transkriptaze (NNRTI) je bila večja pri virološko neuspešnih bolnikih z začetnim virusnim bremenom > 100.000 kopij RNK HIV-1/ml. Do z lamivudin/emtricitabinom povezane odpornosti je prišlo pri večjem številu virološko neuspešnih bolnikov, ki so se zdravili z rilpivirinom, kot pri virološko neuspešnih bolnikih, ki so se zdravili z efavirenzom (glejte poglavje 5.1).

Ugotovitve pri mladostnikih (starih od 12 do manj kot 18 let) v preskušanju TMC278-C213 so bile v splošnem skladne s temi podatki (za podrobne informacije glejte poglavje 5.1)

Z rilpivirinom je treba zdraviti samo mladostnike, ki dosledno upoštevajo predpisano shemo protiretrovirusnega zdravljenja. Ne zadostno upoštevanje navodil lahko vodi v razvoj odpornosti in v izgubo nadaljnjih možnosti zdravljenja.

Tako, kot pri drugih protiretrovirusnih zdravilih, se je o uporabi rilpivirina treba odločiti na osnovi rezultatov testiranja odpornosti (glejte poglavje 5.1).

##### Kardiovaskularni učinki

Pri odmerkih, večjih od terapevtskih (75 in 300 mg enkrat na dan) je bil rilpivirin povezan s podaljšanjem intervala QTc na elektrokardiogramu (EKG) (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 5.2). Pri uporabi priporočenega odmerka 25 mg enkrat na dan zdravila EDURANT ne povezujejo s klinično pomembnim učinkom na interval QTc. Pri sočasni uporabi z zdravili, ki povzročajo torsade de pointes, je treba zdravilo EDURANT uporabljati previdno.

##### Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Takšne reakcije so običajno opažali v prvih tednih ali mesecih po začetku CART. Primeri takih reakcij so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča gliva *Pneumocystis jirovecii*. Vse vnetne simptome je treba ovrednotiti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### *Nosečnost*

Zdravilo EDURANT se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri uporabi 25 mg rilpivirina na dan, med nosečnostjo so opazili manjšo izpostavljenost rilpivirinu. V študijah faze III so manjšo izpostavljenost rilpivirinu, podobno tisti, ki so jo opazili med nosečnostjo, povezovali s povečanim tveganjem za virološki neuspeh zdravljenja, zato je treba virusno breme skrbno spremljati (glejte poglavja 4.6, 5.1 in 5.2). Alternativno se lahko razmisli tudi o zamenjavi protiretrovirusnega zdravljenja.

#### Pomembni podatki o sestavinah zdravila EDURANT

Zdravilo EDURANT vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost rilpivirinu

Presnova rilpivirina poteka večinoma preko citokroma P450 (CYP)3A. Zdravila, ki inducirajo ali zavirajo encim CYP3A, lahko vplivajo na izločanje rilpivirina (glejte poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi rilpivirina z učinkovinami, ki inducirajo CYP3A, so opazili zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek rilpivirina.

Pri sočasni uporabi rilpivirina z učinkovinami, ki zavirajo CYP3A, so opazili zvečanje koncentracije rilpivirina v plazmi.

Pri sočasni uporabi rilpivirina z učinkovinami, ki povečajo vrednost pH v želodcu, lahko pride do zmanjšanja koncentracije rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila EDURANT.

#### Zdravila, na katera vpliva sočasna uporaba rilpivirina

Ni verjetno, da bi rilpivirin v odmerku 25 mg enkrat na dan klinično pomembno vplival na izpostavljenost učinkovinam, ki jih presnavljajo encimi CYP.

*In vitro* rilpivirin zavira P-glikoprotein ( $IC_{50}$  9,2  $\mu$ mol/l). V klinični študiji rilpivirin ni pomembno vplival na farmakokinetiko digoksina. Kljub temu ne moremo povsem izključiti možnosti, da rilpivirin lahko zveča izpostavljenost drugim učinkovinam, ki jih prenaša P-glikoprotein in so bolj občutljive na zaviranje črevesnega P-gp, npr. dabigatran eteksilat.

*In vitro* je rilpivirin zaviralec prenašalca MATE-2K z  $IC_{50} < 2,7$  nM. Klinični pomen teh izsledkov trenutno ni znan.

V preglednici 1 so naštetu ugotovljena in teoretična medsebojna delovanja z izbranimi protiretrovirusnimi in drugimi zdravili.

#### *Preglednica medsebojnih delovanj zdravil*

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

V preglednici 1 so naštetu medsebojna delovanja med rilpivirinom in učinkovinami, ki jih bolnik jemlje sočasno (zvišanje oziroma povečanje je označeno z oznako "↑", znižanje oziroma zmanjšanje z oznako "↓", stanje brez sprememb z oznako "↔", če navedba ni smiselna, je to označeno z oznako "NS", interval zaupanja pa s kratico "IZ").

<b>Preglednica 1: MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE</b>		
<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Medsebojno delovanje Sprememba geometrijske sredine (%)</b>	<b>Priporočila glede sočasne uporabe</b>
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB</b>		
<b>Protiretrovirusna zdravila</b>		
<i>nukleozidni in nukleotidni zaviralci HIV reverzne transkriptaze (HIV NRTI/N[t]RTI)</i>		
didanozin* <sup>#</sup> 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↑ 12% didanozin C <sub>min</sub> NS didanozin C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Prilaganje odmerkov ni potrebno. Didanozin je treba jemati najmanj dve uri pred odmerjanjem zdravila EDURANT oziroma najmanj štiri ure po odmerjanju rilpivirina.
dizoproksiltenofovirat* <sup>#</sup> 245 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 24% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 19% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Prilaganje odmerkov ni potrebno.
drugi nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin in zidovudin)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilaganje odmerkov ni potrebno.
<i>nenukleozidni zaviralci HIV reverzne transkriptaze (HIV NNRTI)</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	Sočasna uporaba rilpivirina z drugimi NNRTI ni priporočljiva.
<i>zaviralci HIV proteaze (HIV PI) – pri sočasni uporabi nizkih odmerkov ritonavirja</i>		
darunavir/ritonavir* <sup>#</sup> 800/100 mg enkrat na dan	darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79%  (zaviranje encimov CYP3A)	Pri sočasni uporabi rilpivirina in PI, okrepljenih z ritonavirjem lahko pride do zvečanja plazemske koncentracije rilpivirina, vendar prilaganje odmerkov ni potrebno.
lopinavir/ritonavir (mehke želatinske kapsule)* <sup>#</sup> 400/100 mg dvakrat na dan	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 11% lopinavir C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↑ 52% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 74% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 29%  (zaviranje encimov CYP3A)	
drugi okrepljeni zaviralci proteaze (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	medsebojnega delovanja niso preučevali	
<i>zaviralci HIV proteaze (HIV PI) – brez sočasne uporabe nizkih odmerkov ritonavirja</i>		
neokrepljeni zaviralci proteaze (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovana je zvečana izpostavljenost rilpivirinu.  (zaviranje encimov CYP3A)	Prilaganje odmerkov ni potrebno.
<i>antagonisti receptorjev CCR5</i>		
maravirok	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilaganje odmerkov ni potrebno.

<i>zaviralci prenosa zapisa integraze HIV</i>		
raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C <sub>min</sub> ↑ 27% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>Druga protivirusna zdravila</b>		
ribavirin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C <sub>min</sub> ↔ simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 25% rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>DRUGA ZDRAVILA</b>		
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina.  (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z navedenimi antikonvulzivi, saj bi lahko prišlo do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
<b>AZOLNI ANTIMIKOTIKI</b>		
ketokonazol* <sup>#</sup> 400 mg enkrat na dan	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C <sub>min</sub> ↓ 66% ketokonazol C <sub>max</sub> ↔  (indukcija encimov CYP3A zaradi velikega odmerka rilpivirina v študiji)  rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 76% rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 30%  (zaviranje encimov CYP3A)	Pri sočasni uporabi priporočenega odmerka (25 mg enkrat na dan) rilpivirina s ketokonazolom prilagajanje odmerkov ni potrebno.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pri sočasni uporabi zdravila EDURANT in azolnih antimikotikov lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij rilpivirina.  (zaviranje encimov CYP3A)	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>ZDRAVILA PROTI MIKOBAKTERIJAM</b>		
rifabutin* 300 mg enkrat na dan <sup>†</sup>	rifabutin AUC ↔ rifabutin C <sub>min</sub> ↔ rifabutin C <sub>max</sub> ↔ 25-O-deacetyl-rifabutin AUC ↔ 25-O-deacetyl-rifabutin C <sub>min</sub> ↔ 25-O-deacetyl-rifabutin C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↓ 46% rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 49% rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 35%  (indukcija encimov CYP3A)	Ob sočasnem jemanju rilpivirina z rifabutinom je treba odmerek rilpivirina zvečati s 25 mg enkrat na dan na 50 mg enkrat na dan. Po ukinitvi sočasnega jemanja rifabutina je treba odmerek rilpivirina zmanjšati na 25 mg enkrat na dan.

300 mg enkrat na dan (+ 25 mg rilpivirina enkrat na dan)	rilpivirin AUC ↓ 42% rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 48% rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 31%	
300 mg enkrat na dan (+ 50 mg rilpivirina enkrat na dan)	rilpivirin AUC ↑ 16%* rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 43%*  * v primerjavi s samo 25 mg rilpivirina enkrat na dan	
	(indukcija encimov CYP3A)	
rifampicin*# 600 mg enkrat na dan	rifampicin AUC ↔ rifampicin C <sub>min</sub> NS rifampicin C <sub>max</sub> ↔ 25-deacetil-rifampicin AUC ↓ 9% 25-deacetil-rifampicin C <sub>min</sub> ↔ NS 25-deacetil-rifampicin C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↓ 80% rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 89% rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 69%	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifampicinom, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
	(indukcija encimov CYP3A)	
rifapentin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina.	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifapentinom, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
	(indukcija encimov CYP3A)	
<b>MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI</b>		
klaritromicin eritromicin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovana je zvečana izpostavljenost rilpivirinu.	Če je le mogoče, je treba pretehtati možnost uporabe drugih zdravil, na primer azitromicina.
	(zaviranje encimov CYP3A)	
<b>GLUKOKORTIKOIDI</b>		
deksametazon (apliciran sistemsko, razen v enkratnem odmerku)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je od odmerka odvisno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina.	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji s sistemskim deksametazonom (razen če gre za en sam odmerek), saj bi pri lahko prišlo do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3). Zlasti za dolgotrajno uporabo je treba razmisliti o uporabi drugih učinkovin.
	(indukcija encimov CYP3A)	
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>		
omeprazol*# 20 mg enkrat na dan	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C <sub>min</sub> NS omeprazol C <sub>max</sub> ↓ 14% rilpivirin AUC ↓ 40% rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 33% rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 40%	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z zaviralci protonske črpalke, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
	(zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina.	
	(zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	



<b>ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H<sub>2</sub></b>		
famotidin*# 40 mg v enkratnem odmerku 12 ur pred odmerjanjem rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 9% rilpivirin C <sub>min</sub> NS rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Pri uporabi kombinacije rilpivirina in antagonistov histaminskih receptorjev H <sub>2</sub> je potrebna posebna previdnost. Uporabljajo se lahko samo antagonisti H <sub>2</sub> -receptorjev, ki se lahko odmerjajo enkrat na dan. Uporabljati je treba natančen režim odmerjanja antagonista H <sub>2</sub> -receptorjev, najmanj 12 ur pred ali vsaj 4 ure po odmerku rilpivirina.
famotidin*# 40 mg v enkratnem odmerku 2 uri pred odmerjanjem rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 76% rilpivirin C <sub>min</sub> NS rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 85%  (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
famotidin*# 40 mg v enkratnem odmerku 4 ure po odmerjanju rilpivirina	rilpivirin AUC ↑ 13% rilpivirin C <sub>min</sub> NS rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 21%	
cimetidin nizatidin ranitidin	medsebojnega delovanja niso preučevali  (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
<b>ANTACIDI</b>		
antacidi (na primer aluminijev ali magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina.  (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	Pri uporabi kombinacije rilpivirina in antacidov je potrebna posebna previdnost. Antacide se sme odmerjati samo najmanj 2 uri pred odmerjanjem rilpivirina ali najmanj 4 ure po njem.
<b>NARKOTIČNI ANALGETIKI</b>		
metadon* 60-100 mg enkrat na dan, odmerek prilagojen posamezniku	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 22% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* rilpivirin C <sub>max</sub> ↔* * na podlagi podatkov kontrolnih oseb iz preteklih študij	Pri uvajanju sočasne uporabe metadona z rilpivirinom prilagajanje odmerkov ni potrebno, priporočeno pa je klinično spremljanje, saj je pri nekaterih bolnikih treba prilagoditi vzdrževalno zdravljenje z metadonom.
<b>ANTIARITMIKI</b>		
digoksin*	digoksin AUC ↔ digoksin C <sub>min</sub> NS digoksin C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>ANTITROMBOTIKI</b>		
dabigatran eteksilat	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Tveganja za zvečanje plazemskih koncentracij dabigatrana ne moremo izključiti.  (zaviranje intestinalnega P-gp)	Kombinacijo rilpivirina in dabigatran eteksilata je treba uporabljati previdno.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA</b>		
metformin* 850 mg enkratni odmerek	metformin AUC ↔ metformin C <sub>min</sub> NS metformin C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>ZELIŠČNI PRIPRAVKI</b>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina.  (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko, saj lahko pride izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).

<b>ANALGETIKI</b>		
paracetamol* <sup>#</sup> 500 mg enkratni odmerek	paracetamol AUC ↔ paracetamol C <sub>min</sub> NS paracetamol C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 26% rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>PERORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
etinilestradiol* 0,035 mg 1x/dan noretindron* 1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C <sub>min</sub> ↔ etinilestradiol C <sub>max</sub> ↑ 17% noretindron AUC ↔ noretindron C <sub>min</sub> ↔ noretindron C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* rilpivirin C <sub>max</sub> ↔* * na podlagi podatkov kontrolnih oseb iz preteklih študij	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>ZAVIRALCI HMG CO-A REDUKTAZE</b>		
atorvastatin* <sup>#</sup> 40 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C <sub>min</sub> ↓ 15% atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 35% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↔ rilpivirine C <sub>max</sub> ↓ 9%	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE-5)</b>		
sildenafil* <sup>#</sup> 50 mg enkratni odmerek	sildenafil AUC ↔ sildenafil C <sub>min</sub> NS sildenafil C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
vardeafil tadalafil	medsebojnega delovanja niso preučevali	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

\* Medsebojno delovanje med rilpivirinom in tem zdravilom so ocenjevali v klinični študiji. Vse druge prikazane interakcije med posameznimi zdravili so ocenjene s predvidevanjem.

# V tej interakcijski študiji so uporabljali višji odmerek rilpivirina od priporočenega, da bi lahko ocenili največji učinek na sočasno uporabljano zdravilo. Priporočilo za odmerjanje se nanaša na priporočeni odmerek 25 mg rilpivirina enkrat na dan.

† V tej interakcijski študiji so uporabljali večji odmerek rilpivirina od priporočenega.

### Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Na voljo je le malo podatkov o možnosti za farmakodinamsko medsebojno delovanje med rilpivirinom in zdravili, ki podaljšujejo interval QTc na EKG. V študiji z zdravimi preiskovanci se je pokazalo, da so odmerki rilpivirina, ki so presegali terapevtski okvir, (75 mg enkrat na dan in 300 mg enkrat na dan) podaljšali interval QTc na EKG (glejte poglavje 5.1). Zdravilo EDURANT je treba uporabljati previdno pri sočasni uporabi z učinkovinami, za katere je znano, da povečujejo tveganje za torsade de pointes.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Manjše število podatkov o uporabi rilpivirina pri nosečnicah (med 300 – 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Med nosečnostjo so opazili manjšo izpostavljenost rilpivirinu, zato je treba virusno breme skrbno spremljati.

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Če je potrebno, se rilpivirin lahko jemlje med nosečnostjo.

## Dojenje

Ni znano, ali se rilpivirin izloča v materino mleko. Rilpivirin se izloča v mleko pri podganah. Tako zaradi možnosti prenosa HIV kot tudi zaradi možnosti neželenih reakcij pri dojenih otrocih je treba materam naročiti, naj ne dojijo, če prejemajo rilpivirin.

## Plodnost

O vplivu rilpivirina na plodnost pri ljudeh ni podatkov. V študijah na živalih niso opazili nobenega klinično pomembnega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

EDURANT nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo EDURANT, so poročali o utrujenosti, omotici in somnolenci, kar je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikovih sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

V razvojnem kliničnem programu (1.368 bolnikov iz dveh nadzorovanih študij faze III TMC278-C209 (ECHO) in TMC278-C215 (THRIVE)) se je najmanj en neželen učinek pojavil pri 55,7% preiskovancev (glejte poglavje 5.1). Najpogosteje poročani neželeni učinki ( $\geq 2\%$ ), najmanj zmerne jakosti, so bili depresija (4,1%), glavobol (3,5%), nespečnost (3,5%), izpuščaj (2,3%) in bolečina v trebuhu (2,0%). Najpogostejši resni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki so bili poročani pri 7 (1,0%) bolnikih, ki so prejeli rilpivirin. Mediana vrednost trajanja izpostavljenosti bolnika je bila 104,3 tedna v skupini, ki je prejela rilpivirin in 104,1 tedna v skupini, ki je prejela efavirenz. Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih 48 tednih zdravljenja.

Izbrani, z zdravljenjem povezani, nenormalni laboratorijski izvidi (3. ali 4. stopnje), uvrščeni med neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo EDURANT, so bili zvečana koncentracija pankreasne amilaze (3,8%), zvečana koncentracija aspartat-aminotransferaze (AST; 2,3%), zvečana koncentracija alanin-aminotransferaze (ALT; 1,6%), zvečana koncentracija LDL holesterola (na tešče; 1,5%), zmanjšano število levkocitov (1,2%), zvečana koncentracija lipaze (0,9%), zvečana koncentracija bilirubina (0,7%), zvečana koncentracija trigliceridov (na tešče, 0,6%), zmanjšana koncentracija hemoglobina (0,1%), zmanjšano število trombocitov (0,1%) in zvečana koncentracija skupnega holesterola (na tešče; 0,1%).

#### Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki o katerih so poročali pri odraslih bolnikih, zdravljenih z rilpivirinom. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči stopnji resnosti.

<b>Preglednica 2: Neželeni učinki poročani pri odraslih bolnikih, okuženih s HIV-1, ki so bili zdravljeni z rilpivirinom in pred tem še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (analiza združenih podatkov po 96 tednih iz študij faze III ECHO in THRIVE) n=686</b>		
<b>organski sistem</b>	<b>kategorija pogostnosti</b>	<b>neželeni učinki (rilpivirin + BR)</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšanje števila levkocitov, zmanjšanje koncentracije hemoglobina, zmanjšanje števila trombocitov
Bolezni imunskega sistema	občasni	sindrom obnove imunskega odgovora

Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvečana celokupna koncentracija holesterola (na tešče) zvečana celokupna koncentracija LDL (na tešče)
	pogosti	zmanjšan apetit zvečana koncentracija trigliceridov (na tešče)
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost
	pogosti	nenormalne sanje depresija motnje spanja depresivno razpoloženje
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol omotica
	pogosti	somnolenca
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea zvečana koncentracija pankreasne amilaze
	pogosti	bolečine v trebuhu bruhanje zvečana koncentracija lipaze neprijeten občutek v trebuhu suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvečana koncentracija aminotransferaz
	pogosti	zvečana koncentracija bilirubina
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost

BR = (angl.: background regimen) osnovna shema zdravljenja  
N = število preiskovancev

#### *Patološki laboratorijski izvidi*

V analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja z rilpivirinom v študijah faze III ECHO in THRIVE je bila povprečna sprememba koncentracije skupnega holesterola (na tešče) od izhodiščne vrednosti 50 mg/l, HDL holesterola (na tešče) 40 mg/l, LDL holesterola (na tešče) 10 mg/l in trigliceridov (na tešče)-70 mg/l.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Sindrom imunske reaktivacije*

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrite oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija (od 12 do manj kot 18 let starosti)

Ocena varnosti temelji na 48 tedenski analizi v odprti študiji faze II z eno preiskovano skupino, TMC278-C213, v kateri je 36 s HIV-1 okuženih mladostnikov, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in s telesno maso najmanj 32 kg, prejelo rilpivirin (25 mg enkrat na dan) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1).

Mediano trajanje izpostavljenosti bolnikov je bilo 63,5 tednov. Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Novih neželenih učinkov, v primerjavi s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih, niso ugotovili.

Največ neželenih učinkov je bilo 1. ali 2. stopnje. Najpogostejši neželeni učinki (vseh stopenj, večji ali enaki 10%) so bili glavobol (19,4%), depresija (19,4%), nespečnost (13,9%) in navzea (11,1%). O

nenormalnih laboratorijskih izvidih AST/ALT ali zvečanju koncentracije transaminaz, stopnje 3-4, niso poročali.

V analizi podatkov študije TMC278-C213 pri mladostnikih se po 240 tednih niso pojavila nobena nova vprašanja glede varnosti zdravila.

Varnost in učinkovitost rilpivirina pri otrocih starih < 12 let še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Druge posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki, ki imajo sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C*

Pri bolnikih, ki so imeli sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C in so prejeli rilpivirin, je bila pojavnost povečanja koncentracij jetrnih encimov večja, kot pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirin, vendar niso imeli sočasne okužbe. Enako so opažali v skupini bolnikov, ki so prejeli efavirenz. Farmakokinetika izpostavljenosti rilpivirinu je pri bolnikih s sočasno okužbo primerljiva s tisto pri bolnikih brez sočasne okužbe.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja zdravila EDURANT ni specifičnega antidota. Izkušenj s prevelikim odmerjanjem rilpivirina pri ljudeh je malo. Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo glavobol, navzeo, vrtoglavico, in/ali nenormalne sanje. Zdravljenje prevelikega odmerjanja z rilpivirinom predstavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in EKG (QT intervala) ter z opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Nadaljne ukrepe je potrebno izvesti glede na klinične indikacije ali priporočila Nacionalnega centra za zastrupitve. Ker se rilpivirin v velikem obsegu veže na proteine v plazmi, ga z dializo ni mogoče odstraniti v večji meri.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AG05

#### Mehanizem delovanja

Rilpivirin je diaril-pirimidinski nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NNRTI) HIV-1. Rilpivirin deluje tako, da nekompetitivno zavira reverzno transkriptazo HIV-1. Rilpivirin ne zavira človeških celičnih polimeraz DNA  $\alpha$ ,  $\beta$  in  $\gamma$ .

#### Protivirusno delovanje *in vitro*

Rilpivirin deluje proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1 v akutno okuženih linijah celic T z mediano vrednostjo koncentracije učinkovitosti ( $EC_{50}$ ) za HIV-1/IIIB 0,73 nmol/l (0,27 ng/ml). Rilpivirin je *in vitro* v manjši meri pokazal tudi delovanje proti HIV-2, in sicer z vrednostmi  $EC_{50}$  od 2.510 do 10.830 nmol/l (920 do 3.970 ng/ml), vendar za zdravljenje okužbe s HIV-2 uporaba rilpivirina ni priporočena, saj o tem ni kliničnih podatkov.

Poleg tega se je pokazalo, da rilpivirin deluje tudi proti celi vrsti primarnih izolatov HIV-1 skupine M (podvrste A, B, C, D, F, G, H), in sicer z vrednostmi  $EC_{50}$  od 0,07 do 1,01 nmol/l (0,03 do 0,37 ng/ml), in primarnih izolatov skupine O, in sicer z vrednostmi  $EC_{50}$  od 2,88 do 8,45 nmol/l (1,06 do 3,10 ng/ml).

## Rezistenca

### *V celični kulturi*

Sevi, odporni na rilpivirin, so bili selekcionirani v celičnih kulturah, ki so izhajale iz divjega tipa HIV-1 različnega izvora in podvrst, pa tudi iz HIV-1, ki so bili odporni na NNRTI. Najpogosteje opažene mutacije, povezane z odpornostjo, so bile L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C in M230I.

Rezistenco na rilpivirin so določili kot spremembo stopnje (FC – fold change) v vrednosti  $EC_{50}$  nad biološko zgornjo mejo (BCO – biological cut-off) testa občutljivosti.

### *Pri odraslih bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil*

Za analizo rezistence je bila uporabljena obsežnejša definicija virološkega neuspeha zdravljenja kot pri primarni analizi učinkovitosti. Pri analizi združenih podatkov o rezistenci po 48 tednih iz preskušanj faze III, so bili pri 62 bolnikih (od skupno 72) z virološkim neuspehom zdravljenja v skupini, ki je prejela rilpivirin, podatki o odpornosti prisotni ob izhodišču in v času neuspeha zdravljenja. V tej analizi opažene mutacije (RAMs- resistance-associated mutations), povezane z odpornostjo na NNRTI, ki so se pojavile pri vsaj 2 neuspešnih viroloških zdravljenjih z rilpivirinom, so bile: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y in F227C. V študijah prisotnost mutacij V90I in V189I ob izhodišču ni vplivala na odziv. Med zdravljenjem z rilpivirinom je najpogosteje odkrita substitucija E138K, pogosto v kombinaciji s substitucijo M184I. V analizi podatkov po 48 tednih je imelo 31 od 62 bolnikov pomanjkljiv virološki odziv na rilpivirin sočasno z NNRTI in NRTI RAMs, od teh 31 bolnikov jih je imelo 17 kombinacijo E138K in M184I. Najpogostejše mutacije so bile enake po 48 in 96 tedenski analizi podatkov.

V združeni analizi rezistence po 96 tednih zdravljenja so opazili nižjo stopnjo virološke odpovedi v drugih 48 tednih kot v prvih 48 tednih zdravljenja. V analizi podatkov od 48. do 96. tedna je prišlo pri bolnikih, zdravljenih z rilpivirinom do 24 (3,5%) in pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzom do 14 (2,1%) dodatnih viroloških odpovedi. Od teh jih je bilo 9 od 24 oziroma 4 od 14 pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom  $< 100.000$  kopij/1 ml.

### *Pri mladostnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil*

V analizi rezistence po 240 tednih zdravljenja v študiji TMC278-C213 so pri 46,7% (7/15) preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja in genotipskimi podatki po izhodišču, opazili mutacije povezane z rezistenco na rilpivirin (RAMs). Vsi preiskovanci z mutacijami, povezanimi z rezistenco na rilpivirin, so imeli tudi najmanj eno mutacijo zaradi zdravljenja z NRTI na zadnji točki po izhodišču z genotipskimi podatki.

Na podlagi vseh dostopnih *in vitro* in *in vivo* podatkov pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil bi naslednje mutacije, povezane z odpornostjo, lahko vplivale na aktivnost rilpivirina, če so prisotne že ob izhodišču: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, in M230L. Te mutacije, povezane z odpornostjo na rilpivirin, so vodilo samo pri uporabi zdravila EDURANT pri populaciji, ki še ni prejela protiretrovirusnih zdravil. Te mutacije, povezane z odpornostjo, so določili na osnovi *in vivo* podatkov samo pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in jih zato ne moremo uporabljati za napovedovanje aktivnosti rilpivirina pri bolnikih, ki so bili virološko neuspešni na shemah zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Tako, kot pri drugih protiretrovirusnih zdravilih se je treba pri zdravljenju z zdravilom EDURANT ravnati po rezultatih testiranja odpornosti.

## Navzkrižna rezistenca

### *Na NNRTI odporen virus z mutacijo na enem mestu*

Izmed 67 rekombinantnih laboratorijskih sevov HIV-1 z eno mutacijo, povezano z odpornostjo na položaju za reverzno transkriptazo, povezano z odpornostjo na NNRTI, med drugim na najbolj pogosto ugotovljenih položajih K103N in Y181C, je rilpivirin deloval protivirusno na 64 (96%) sevov. Do izgube občutljivosti na rilpivirin je prišlo, če je bila prisotna samo ena izmed z odpornostjo povezanih mutacij: K101P, Y181I in Y181V. Sama substitucija K103N ni povzročila zmanjšane občutljivosti na rilpivirin, kombinacija K103N in L100I pa je vodila v 7-kratno zmanjšanje občutljivosti na rilpivirin.

### *Rekombinantni klinični izolati*

62% od 4.786 rekombinantnih kliničnih izolatov HIV-1, ki so bili rezistentni na efavirenz in/ali nevirapin, je ohranilo občutljivost na rilpivirin (stopnja razlike občutljivosti (FC)  $\leq$  biološki zgornji meji občutljivosti (BCO)).

### *Odrasli bolniki, okuženi s HIV-1, ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil*

Po podatkih analize združene rezistence po 96 tednih zdravljenja iz študij faze III (ECHO in THRIVE) se je pri 42 od 86 preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja z rilpivirinom pokazala zaradi zdravljenja nastala rezistenca na rilpivirin (genotipska analiza). Pri teh bolnikih so opazili naslednjo fenotipsko navzkrižno rezistenco na druge NNRTI: na etravirin 32/42, na efavirenz 30/42 in na nevirapin 16/42. Pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom  $\leq$  100.000 kopij/ml, je 9 od 27 bolnikov z virološkim neuspehom zdravljenja z rilpivirinom pokazalo zaradi zdravljenja nastalo rezistenco na rilpivirin (genotipska analiza) z naslednjo pogostnostjo fenotipske navzkrižne rezistence: na etravirin 4/9, na efavirenz 3/9 in na nevirapin 1/9.

## Vpliv na elektrokardiogram

Vpliv priporočenega odmerka 25 mg rilpivirina enkrat na dan na interval QTcF so ocenjevali v randomizirani, s placebom in aktivno (z moksifloksacinom 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji s 60 zdravimi odraslimi, in sicer s 13 meritvami v 24 urah v stanju dinamičnega ravnovesja. Zdravilo EDURANT v priporočenem odmerku 25 mg enkrat na dan nima klinično pomembnega vpliva na interval QTc.

Pri preučevanju supratrapevtskih odmerkov 75 mg rilpivirina enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan pri zdravih odraslih so bile največje razlike časovno usklajene dolžine intervala QTcF po korekciji z izhodiščno vrednostjo v primerjavi z uporabo placeba (s 95% zgornjo mejo intervala zaupanja) 10,7 (15,3) oziroma 23,3 (28,4) ms. V stanju dinamičnega ravnovesja je pri odmerkih 75 mg rilpivirina enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan prišlo do večjih vrednosti povprečne  $C_{max}$ , in sicer do približno 2,6-krat oziroma 6,7-krat višje vrednosti od povprečne  $C_{max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerku 25 mg rilpivirina enkrat na dan.

## Klinična učinkovitost in varnost

### *Odrasli bolniki, okuženi s HIV-1, ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil*

Dokazi za učinkovitost rilpivirina temeljijo na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja v dveh randomiziranih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah faze III TMC278-C209 (ECHO) in TMC278-C215 (THRIVE). Študiji sta imeli enako zasnovno, razlikovali sta se le po shemi osnovnega zdravljenja. Po 96 tednih zdravljenja so v analizi učinkovitosti ocenili delež bolnikov z virološkim odzivom [s potrjeno nezaznavno količino virusnega bremena ( $< 50$  kopij RNK HIV-1/ml)] pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg rilpivirina enkrat na dan poleg osnovne sheme zdravljenja, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli efavirenz 600 mg enkrat na dan poleg osnovne sheme zdravljenja. V obeh študijah je bila učinkovitost rilpivirina podobna, kot učinkovitost efavirenta, kar dokazuje, da rilpivirin ni slabši od efavirenta (dokazana je ne-inferiornost rilpivirina).

V obe študiji so vključevali bolnike, okužene s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, poleg tega pa so imeli v plazmi  $\geq 5.000$  kopij RNK HIV-1/ml. Pri teh bolnikih so preverili občutljivost

na N(t)RTI in odsotnost mutacij, specifično povezanih z odpornostjo na NNRTI. V študiji ECHO je bila osnovna shema zdravljenja vezana na N(t)RTI dizoprosiltenofovirat in emtricitabin. V študiji THRIVE sta osnovno shemo zdravljenja sestavljala dva N(t)RTI po izboru raziskovalca: dizoprosiltenofovirat in emtricitabin ali zidovudin in lamivudin ali abakavir in lamivudin. V študiji ECHO je bila randomizacija stratificirana po količini virusnega bremena na začetnem pregledu za izbor preiskovancev (screening). V študiji THRIVE je bila randomizacija stratificirana po količini virusnega bremena na začetnem pregledu za izbor preiskovancev (screening) in po osnovni shemi zdravljenja z N(t)RTI.

V analizo so bili vključeni podatki 690 bolnikov iz študije ECHO in 678 bolnikov iz študije THRIVE, in sicer podatki bolnikov, ki so zaključili 96 tednov zdravljenja, in tistih, ki so predčasno prekinili zdravljenje.

V združeni analizi študij ECHO in THRIVE so bili demografski podatki in izhodiščne karakteristike približno enako razporejeni v obeh skupinah bolnikov: pri tistih, ki so prejeli rilpivirin in pri tistih, ki so prejeli efavirenz. V preglednici 3 so prikazani izbrani izhodiščni podatki o boleznih pri bolnikih iz skupine z rilpivirinom in iz skupine z efavirenzom.

<b>Preglednica 3: Izhodiščni podatki o boleznih pri odraslih preiskovancih, okuženih s HIV-1 in ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, v študijah ECHO in THRIVE (združena analiza)</b>		
	<b>združeni podatki iz študij ECHO in THRIVE</b>	
	<b>rilpivirin + zdravila po osnovni shemi n=686</b>	<b>efavirenz + zdravila po osnovni shemi n=682</b>
<b>Osnovni podatki o boleznih</b>		
srednja izhodiščna vrednost plazemske koncentracije RNK HIV-1 (obseg), log <sub>10</sub> kopij/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
srednja izhodiščna vrednost števila celic CD4+ (obseg), x 10 <sup>6</sup> celic/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)
odstotek bolnikov s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B/C	7,3%	9,5%
Odstotek bolnikov z naslednjimi osnovnimi shemami zdravljenja:		
dizoprosiltenofovirat in emtricitabin	80,2%	80,1%
zidovudin in lamivudin	14,7%	15,1%
abakavir in lamivudin	5,1%	4,8%

BR = (angl.: background regimen) osnovna shema zdravljenja

V preglednici 4 so prikazani rezultati analize učinkovitosti po 48 in 96 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirin, in pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz, in sicer na podlagi podatkov, združenih iz študij ECHO in THRIVE. Stopnja odziva (potrjeno nezaznavno virusno breme < 50 HIV-1 kopij RNK HIV-1/ml) po 96 tednih zdravljenja je bila pri skupini, zdravljeni z rilpivirinom in skupini, zdravljeni z efavirenzom, primerljiva. Incidenca virološkega neuspeha zdravljenja po 96 tednih je bila večja pri skupini, zdravljeni z rilpivirinom, vendar je do večine primerov virološkega neuspeha zdravljenja prišlo v prvih 48 tednih zdravljenja.

Po 96 tednih je do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov prišlo pri večjem številu bolnikov, zdravljenih z efavirenzom v primerjavi s skupino, zdravljeno z rilpivirinom. Do večine prekinitev je prišlo v prvih 48 tednih zdravljenja.



<b>Preglednica 4: Virološki izid pri odraslih preiskovancih v študijah ECHO in THRIVE (združeni podatki po 48 (primarna) in 96 tednih analize zdravljenja; ITT-TLOVR*)</b>						
	<i>Izid po 48 tednih zdravljenja</i>			<i>Izid po 96 tednih zdravljenja</i>		
	<b>rilpivirin + zdravila po osnovni shemi n=686</b>	<b>efavirenz + zdravila po osnovni shemi n=682</b>	<b>opažena razlika (95% IZ) ±</b>	<b>rilpivirin + zdravila po osnovni shemi n=686</b>	<b>efavirenz + zdravila po osnovni shemi n=682</b>	<b>opažena razlika (95% IZ) ±</b>
potrjen odziv na zdravljenje (< 50 kopij RNK virusa HIV-1/ml) <sup>§#</sup>	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)
brez odziva na zdravljenje						
virološki neuspeh zdravljenja <sup>†</sup>						
celokupno	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
smrt	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
prekinitev zdravljenja zaradi neželenega učinka	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
prekinitev zdravljenja iz drugega razloga (ne zaradi neželenega učinka) <sup>¶</sup>	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
<b>Odzivi po podkategorijah</b>						
<b>Glede na osnovno shemo NRTI</b>						
tenofovir/emtricitabin	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
zidovudin/lamivudin	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
abakavir/lamivudin	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
<b>Glede na začetno virusno breme (št. kopij/ml)</b>						
≤ 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)
<b>Glede na začetno št. celic CD4 (10<sup>6</sup> celic/l)</b>						
< 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)

- IZ=interval zaupanja; N = število preiskovancev v posamezni zdravljeni skupini; ND = ni bilo določeno
- \* populacija z namenom zdravljenja (intent-to-treat, ITT) - čas do izgube virološkega odziva (time to loss of virologic response, TLOVR).
- ± na osnovi normalnega približka
- § preiskovanci, pri katerih je prišlo do virološkega odziva (dvakrat zaporedoma izmerjeno virusno breme < 50 kopij/ml), ki se je ohranil do konca 48./96. tedna
- # predvidena razlika med deleži bolnikov z odzivom (s 95% IZ) za analizo v 48. tednu: 1,6% (-2,2%; 5,3%) in za analizo v 96. tednu: -0,4% (-4,6%; 3,8%); obe vrednosti  $p < 0,0001$  (ne-inferiornost z 12-odstotnim varnostnim robom), z uporabo modela logistične regresije s prilagajanjem na dejavnike za stratifikacijo in na študijo
- † Virološki neuspeh zdravljenja v združeni analizi učinkovitosti: vključeni so preiskovanci, pri katerih se je bolezen poslabšala (potrjeno virusno breme  $\geq 50$  kopij/ml, po tem, ko so se že odzvali na zdravljenje) ali pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje (virusno breme < 50 kopij/ml ni bilo potrjeno, in so bodisi nadaljevali ali prekinili zdravljenje zaradi premajhnega učinka ali izgube učinka).
- ¶ Na primer zato, ker bolnika ni več možno spremljati, ker ne sodeluje ali se odloči za preklic privolitve sodelovanja v študiji

Po rezultatih združene analize podatkov iz študij ECHO in THRIVE po 96 tednih [z ocenjeno spremembo zaradi zdravljenja (s 95% IZ): 11,3 (-6,8; 29,4)] je bila v skupini z rilpivirinom povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča  $+228 \times 10^6$  celic/l, v skupini z efavirenzom pa  $+219 \times 10^6$  celic/l.

Rezultati združene analize testiranja odpornosti po 96 tednih pri virološko neuspešnih bolnikih (kot je bilo določeno v protokolu) in enakim genotipom (ob začetku zdravljenja in ob ugotovitvi neuspešnosti), so prikazani v preglednici 5.

<b>Preglednica 5: Rezultati testiranja odpornosti glede na uporabljeno osnovno shemo NRTI (združeni podatki analize testiranja odpornosti iz preskušanj ECHO in THRIVE po 96 tednih)</b>				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	vsi*
<b>Zdravljeni z rilpivirinom</b>				
odpornost <sup>#</sup> na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
odpornost na rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<b>Zdravljeni z efavirenzom</b>				
odpornost na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
odpornost na efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

\* Število virološko neuspešnih bolnikov in enakim genotipom (ob začetku zdravljenja in ob ugotovitvi neuspešnosti), je bilo v skupini, ki je prejela rilpivirin 71, 11 in 4 ter 30, 10 in 2 v skupini, ki je prejela efavirenz za vsako shemo (tenofovir/emtricitabin, zidovudin/lamivudin, abakavir/lamivudin) posebej.

# Odpornost je bila določena kot pojav katere koli z odpornostjo povezane mutacije ob neuspešnosti zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z rilpivirinom neuspešno in se je pri njih pojavila odpornost na rilpivirin, so večinoma opazili navzkrižno odpornost tudi na druge odobrene NNRTI (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Študija TMC278-C204 je bila randomizirana, aktivno nadzorovana študija faze IIb, v katero so bili vključeni odrasli bolniki, okuženi s HIV-1 in predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil. Študija je obsegala 2 dela: začetnemu delu, ki je bil namenjen ugotavljanju primerne odmerka in v katerem je bilo zdravljenje delno prikrito [odmerki rilpivirina so bili prikriti] in je trajal do 96 tednov, je sledil dolgotrajen odprti del študije. V odprtem delu študije, ko je bil odmerek za študije faze III že izbran, so vsi bolniki, ki so bili sprva randomizirani tako, da so prejeli enega od treh odmerkov rilpivirina, prejeli 25 mg rilpivirina enkrat na dan poleg zdravil po osnovni shemi. Bolniki v kontrolni skupini so v obeh delih študije prejeli efavirenz 600 mg enkrat na dan poleg zdravil po osnovni shemi. Osnovno shemo zdravljenja sta sestavljali dve zdravili N(t)RTI po izboru raziskovalca: zidovudin in lamivudin ali dizoproksiltenofovirat in emtricitabin.

V študijo TMC278-C204 je bilo vključenih 368 odraslih bolnikov, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, poleg tega pa so imeli v plazmi koncentracijo RNK HIV-1  $\geq 5.000$  kopij/ml, predhodno so največ 2 tedna prejeli zdravila z N(t)RTI ali z zaviralci proteaze, predhodno niso uporabljali NNRTI in so bili pregledani glede občutljivosti na N(t)RTI in na odsotnosti mutacij, specifično povezanih z odpornostjo na NNRTI.

Po 96 tednih je bil v skupini bolnikov, ki so prejeli 25 mg rilpivirina (N=93), delež bolnikov z  $< 50$  kopij RNK HIV-1/ml 76% v primerjavi z 71% bolnikov, ki so prejeli efavirenz (N=89). Pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg rilpivirina, se je število celic CD4+ v povprečju zvečalo za  $146 \times 10^6$  celic/l od izhodiščne vrednosti, pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz pa v povprečju za  $160 \times 10^6$  celic/l.

Med bolniki z odzivom po 96 tednih zdravljenja z rilpivirinom je pri 74% virusno breme ostalo nezaznavno ( $< 50$  kopij RNK HIV-1/ml) tudi po 240 tednih, v primerjavi z 81% bolnikov, ki so prejeli efavirenz. V analizi podatkov po 240 tednih se niso pojavila nobena vprašanja glede varnosti zdravljenja.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravljenja s 25 mg rilpivirina enkrat na dan, v kombinaciji z BR po izboru raziskovalca, ki je vsebovala 2 NRTI, so ocenili v odprti študiji faze II z eno preiskovano skupino TMC278-C213 pri zdravljenju mladostnikov, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in s telesno maso najmanj 32 kg. V analizo je bilo vključenih 36 bolnikov, ki so zaključili vsaj 48 tednov zdravljenja ali so z zdravljenjem zaključili prej.

36 preiskovancev je imelo mediano starost 14,5 let (od 12 do 17 let), 55,6% je bilo žensk, 88,9% črncev in 11,1% preiskovancev je bilo azijskega porekla. Srednja izhodiščna vrednost koncentracije HIV-1 RNK je bila 4,8 log<sub>10</sub> kopij/ml in srednja izhodiščna vrednost števila celic CD4+  $414 \times 10^6$  celic/l (razpon: 25 do  $983 \times 10^6$  celic/l).

V Preglednici 6 so povzeti rezultati virološkega odziva po 48. in 240. tednih študije TMC278-C213. Šest preiskovancev je zaradi virološkega neuspeha zdravljenje prekinilo do 48 tedna, 3 preiskovanci pa po 48. tednu. En preiskovanec je po 48. tednih zdravljenje prekinil zaradi neželenega učinka, po analizi podatkov po 240. tednu pa zdravljenja zaradi neželenega učinka ni prekinil noben dodaten preiskovanec.

<b>Preglednica 6: Virološki izid pri mladostnikih v študiji TMC278-C213 – analiza podatkov po 48. in 240 tednih; ITT-TLOVR*</b>		
	<b>48. teden n=36</b>	<b>240. teden n=32</b>
Potrjen odziv na zdravljenje ( $< 50$ kopij RNK virusa HIV-1/ml) <sup>§</sup>	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)
Brez odziva na zdravljenje virološki neuspeh zdravljenja <sup>±</sup>		
celokupno	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)
Povprečno povečanje št. celic CD4+	$201,2 \times 10^6$ celic/l	$113,6 \times 10^6$ celic/l

---

n = število preiskovancev v posamezni zdravljeni skupini

\* populacija z namenom zdravljenja – čas do izgube virološkega odziva.

§ Preiskovanci, pri katerih je prišlo do virološkega odziva (dvakrat zaporedoma izmerjeno virusno breme < 50 kopij/ml), ki se je ohranil do 48. in 240. tedna.

± Virološki neuspeh zdravljenja v analizi učinkovitosti: vključeni so preiskovanci, pri katerih se je bolezen ponovila (potrjeno virusno breme ≥ 50 kopij/ml, po tem, ko so se že odzvali na zdravljenje) ali pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje (virusno breme < 50 kopij/ml ni bilo potrjeno, in so bodisi nadaljevali ali prekinili zdravljenje zaradi premajhnega učinka ali izgube učinka).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij zdravljenja okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV-1) z rilpivirinom za eno ali več podskupin pediatrične populacije bolnikov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

### *Nosečnost*

Rilpivirin v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja so ocenjevali v klinični študiji pri 19 nosečnicah med drugim in tretjim trimesečjem, in po porodu. Farmakokinetični podatki kažejo, da je bila celokupna izpostavljenost (AUC) rilpivirinu, kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, približno 30% manjša med nosečnostjo kot po porodu (6-12 tednov). Virološki odziv se je v študiji v glavnem ohranil ves čas zdravljenja: med 12 preiskovankami, ki so študijo zaključile, se jih je 10 odzvalo na zdravljenje ob koncu študije, pri drugih 2 preiskovankah so opazili povečano virusno breme samo po porodu, pri vsaj eni preiskovanki zaradi suma na neustrezno adherenco. Pri nobenem od 10 novorojencev preiskovank, ki so zdravljenje v študiji zaključile in za katere je bil znan status HIV, ni prišlo do prenosa virusa z matere na otroka. Rilpivirin je bil med nosečnostjo in po porodu dobro prenosljiv. Novih izsledkov o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom rilpivirina pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti rilpivirina so ocenjevali pri zdravih odraslih osebah, okuženih s HIV-1, starih 12 let in več, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil. Izpostavljenost rilpivirinu je bila pri bolnikih, okuženih s HIV-1, večinoma manjša kot pri zdravih osebah.

### Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju doseže rilpivirin najvišjo koncentracijo v plazmi večinoma po 4-5 urah. Absolutna biološka uporabnost zdravila EDURANT ni znana.

### Vpliv hrane na absorpcijo zdravila

Izpostavljenost rilpivirinu je bila za približno 40% manjša pri odmerjanju zdravila EDURANT na tešče v primerjavi z zaužitjem zdravila skupaj z obrokom z normalno kalorično vrednostjo (533 kcal) ali z obrokom z visoko kalorično vrednostjo in z visoko vsebnostjo maščob (928 kcal). Pri zaužitju zdravila EDURANT samo s hranljivo pijačo z visoko vsebnostjo proteinov je izpostavljenost za 50% manjša kot pri zaužitju zdravila skupaj z obrokom. Za optimalno absorpcijo je treba zdravilo EDURANT **zaužiti skupaj z obrokom**. Pri odmerjanju zdravila EDURANT na tešče ali samo s hranljivo pijačo se koncentracije rilpivirina v plazmi lahko zmanjšajo, kar lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila EDURANT (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Rilpivirin se *in vitro* v približno 99,7% veže na proteine v plazmi, predvsem na albumine. Porazdelitve rilpivirina v druge razdelke izven plazme (na primer v cerebrospinalno tekočino ali v izločke genitalnega trakta) pri ljudeh niso ovrednotili.

### Biotransformacija

Poskusi *in vitro* kažejo, da se rilpivirin presnavlja predvsem z oksidativnim metabolizmom, ki ga posreduje sistem citokroma P450 (CYP) 3A.

## Izločanje

Končni razpolovni čas rilpivirina je približno 45 ur. Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka s <sup>14</sup>C označenega rilpivirina je približno 85% radioaktivnosti mogoče presteči v blatu, 6,1% pa v urinu. Nespremenjeni rilpivirin v blatu predstavlja povprečno 25% danega odmerka, v urinu pa so nespremenjeni rilpivirin našli le v sledovih (< 1% odmerka).

## Dodatni podatki o posebnih skupinah bolnikov

### *Pediatrična populacija (mlajša od 18 let)*

Farmakokinetika rilpivirina pri mladostnikih, okuženih s HIV-1, ki so prejeli zdravilo EDURANT 25 mg enkrat na dan in še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, je bila primerljiva farmakokinetiki pri odraslih bolnikih okuženih s HIV-1, ki so prejeli zdravilo EDURANT 25 mg enkrat na dan in se predhodno niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Telesna masa pediatričnih bolnikov v preskušanju TMC278-C213 (33 do 93 kg) ni vplivala na farmakokinetiko rilpivirina. Podobno so opazili tudi pri odraslih bolnikih.

Farmakokinetične lastnosti rilpivirina pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, še raziskujejo. Zaradi nezadostnih podatkov še ni mogoče dati priporočil za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let. (glejte poglavje 4.2).

### *Starejši bolniki*

Rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HIV, kažejo, da se farmakokinetične lastnosti rilpivirina ne razlikujejo po starostnih skupinah (od 18 do 78 let), ki so jih ocenjevali, pri čemer so bili samo 3 bolniki stari 65 let ali več. Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov zdravila EDURANT ni potrebno, vendar je pri uporabi zdravila EDURANT pri tej populaciji potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

### *Spol*

Med moškimi in ženskami niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki rilpivirina.

### *Rasna pripadnost*

Rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HIV, kažejo, da rasna pripadnost nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost rilpivirinu.

### *Okvara jeter*

Rilpivirin se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. V študiji, v kateri so primerjali 8 bolnikov z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) z 8 ustreznimi kontrolnimi bolniki in 8 bolnikov z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) z 8 ustreznimi kontrolnimi bolniki, je bila izpostavljenost rilpivirinu po večkratnem odmerjanju za 47% večja pri bolnikih z blago okvaro jeter in za 5% večja pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Možnosti, da je izpostavljenost farmakološko aktivnemu, nevezanemu rilpivirinu pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro znatno povečana ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerkov ni priporočeno, priporočljiva pa je previdnost. Uporabe zdravila EDURANT pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) niso preučevali, zato zdravila EDURANT ni priporočeno uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

### *Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali z virusom hepatitisa C*

Rezultati analize populacijske farmakokinetike kažejo, da sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali C nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost rilpivirinu.

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z ledvično insuficienco niso preučevali farmakokinetike rilpivirina. Izločanje rilpivirina skozi ledvice je zanemarljivo. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri uporabi zdravila EDURANT pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno

odpovedjo ledvic je potrebna previdnost, saj lahko zaradi sprememb absorpcije, porazdelitve in/ali presnove, ki so posledica ledvične disfunkcije, pride do zvišanja koncentracije zdravila v plazmi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno odpovedjo ledvic je mogoče uporabiti zdravilo EDURANT v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A samo v primeru, da koristi presegajo tveganja. Ker se rilpivirin v velikem obsegu veže na proteine v plazmi, ga v večji meri skorajda ni mogoče odstraniti s hemodializo ali s peritonealno dializo (glejte poglavje 4.2).

#### *Nosečnost in obdobje po porodu*

Izpostavljenost celokupnemu rilpivirinu po vnosu 25 mg rilpivirina na dan, kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila manjša med nosečnostjo (podobno v drugem in tretjem trimesečju) kot v obdobju po porodu (glejte preglednico 7). Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) rilpivirin so bili med nosečnostjo, v primerjavi z obdobjem po porodu, manj zmanjšani kot za celokupni rilpivirin.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale 25 mg rilpivirina na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja, so bile povprečne intraindividualne vrednosti  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  in  $C_{min}$  za celokupni rilpivirin za 21%, 29% in 35% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  in  $C_{min}$  za celokupni rilpavirin za 20%, 31% in 42% manjše v primerjavi z obdobjem po porodu.

<b>Preglednica 7: Rezultati farmakokinetike celokupnega rilpivirina po uporabi 25 mg rilpivirina enkrat na dan, kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu</b>			
<b>farmakokinetika celokupnega rilpivirina</b> (povprečna vrednost $\pm$ SD, $t_{max}$ : mediana [razpon])	<b>obdobje po porodu</b> (6-12 tednov) (n=11)	<b>drugo trimesečje nosečnosti</b> (n=15)	<b>tretje trimesečje nosečnosti</b> (n=13)
$C_{min}$ , ng/ml	84,0 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
$C_{max}$ , ng/ml	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 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 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Toksičnost večkratnih odmerkov

Pri glodalcih so opazili toksičnost za jetra, ki je bila povezana z indukcijo jetrnih encimov. Pri psih so opazili holestazi podobne učinke.

#### Študije škodljivega vpliva na zarodek

V študijah na živalih ni bilo nobenih znakov za pomembno toksično delovanje na zarodek oziroma plod ali za vpliv na sposobnost razmnoževanja. Rilpivirin ni deloval teratogeno na podgane in kunce. Izpostavljenosti, pri katerih niso opazili nobenega vpliva na zarodek oziroma plod (No Observed Adverse Effects Levels, NOAEL), so bile pri podganah 15-krat, pri kuncih pa 70-krat večje od izpostavljenosti pri ljudeh po odmerjanju priporočenega odmerka 25 mg enkrat na dan.

#### Karcinogeneza in mutageneza

Kancerogeni vpliv rilpivirina so ocenjevali na miših in podganah, ki so jim zdravilo dajali do 104 tedne z oralno gavažo. Pri najmanjših odmerkih, ki so jih preizkušali v študijah kancerogenosti, je bila sistemska izpostavljenost rilpivirinu (na podlagi AUC) pri miših 21-krat večja, pri podganah pa 3-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh glede na priporočen odmerek (25 mg enkrat na dan). Pri podganah zdravilo ni povzročilo razvoja neoplazem. Pri miših je rilpivirin povzročal hepatocelularne neoplazme tako pri samcih kot pri samicah. Hepatocelularne spremembe, ki so jih opazili pri miših, so lahko specifične za glodalce.

Rezultati rilpivirina pri *in vitro* Amesovem testu povratnih mutacij in pri *in vitro* testu mišjega limfoma (testu klastogenosti) so bili negativni tako v prisotnosti sistema aktivacije presnove kot brez njega. Rilpivirin ni induciral kromosomskih okvar pri *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
premrežen natrijev karmelozat  
povidon K30  
polisorbat 20  
silicificirana mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete

laktoza monohidrat  
hipromeloza 2910 6 mPas  
titanov dioksid E171  
makrogol 3000  
triacetin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

75 ml vsebnik iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko (PP) za otroke varno zaporko in indukcijsko zataljeno folijo. Ena škatla vsebuje en vsebnik s 30 tabletami.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/11/736/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28. november 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 22. julij 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom. (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete  
rilpivirin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg rilpivirina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat.  
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/736/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

edurant 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC: {številka} [koda zdravila]

SN: {številka} [serijska številka]

NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA VSEBNIKU**

**1. IME ZDRAVILA**

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete  
rilpivirin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg rilpivirina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/736/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete rilpivirin

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo EDURANT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EDURANT
3. Kako jemati zdravilo EDURANT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EDURANT
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo EDURANT in za kaj ga uporabljamo**

EDURANT vsebuje rilpivirin, ki ga uporabljamo za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV - Human Immunodeficiency Virus). Spada v skupino zdravil, ki jih uporabljamo pri okužbi s HIV in se imenujejo nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors). Zdravilo EDURANT deluje tako, da zmanjša količino virusa HIV v telesu.

**Zdravilo EDURANT se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV** za zdravljenje mladostnikov in odraslih, starih 12 let in več, okuženih s HIV, ki še nikoli niso prejeli zdravil proti HIV.

Zdravnik vam bo pojasnil, katera kombinacija zdravil je za vas najboljša.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EDURANT**

##### **Ne jemljite zdravila EDURANT**

- če ste alergični na rilpivirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno poglavju 6).

Zdravila **EDURANT ne smete jemati skupaj z naslednjimi zdravili**, ker le-ta lahko vplivajo na delovanje zdravila EDURANT ali drugih zdravil:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila, ki jih uporabljamo pri epilepsiji in preprečujejo napade krčev),
- rifampicin, rifapentin (zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb kot je tuberkuloza),
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (zaviralci protonske črpalke; zdravila za preprečevanje in zdravljenje želodčne razjede, zgage ali refluksa).
- deksametazon (kortikosteroid, ki ga uporabljamo pri raznih boleznih, na primer pri vnetjih in alergijskih reakcijah; kadar ga jemljete v obliki tablet ali kapsul ali si ga odmerjate v obliki injekcij, razen če ste vzeli en sam odmerek zdravila),
- pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (zeliščno zdravilo, ki ga uporabljamo pri depresiji).

Če jemljete katerokoli izmed naštetih zdravil, se z zdravnikom pogovorite o možnosti zamenjave zdravila.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila EDURANT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo EDURANT okužbe s HIV ne pozdravi dokončno. Zdravilo sodeluje pri zmanjševanju količine virusa v krvi. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Zdravilo EDURANT je uporabljalo le malo bolnikov, ki so bili stari 65 let ali več. Če spadate v to starostno skupino, se o uporabi zdravila EDURANT pogovorite z zdravnikom.

### **Zagotovo se pogovorite z zdravnikom**

Premislite, ali imate oziroma ste opazili katero od spodaj navedenih težav oziroma sprememb in o tem obvestite svojega zdravnika.

- Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli **težave z jetri**, med drugim hepatitis B in/ali C in/ali **težave z ledvicami**. Zdravnik bo morda ovrednotil, kako hudo bolezen jeter ali ledvic imate, preden se bo odločil, ali lahko jemljete zdravilo EDURANT ali ne.
- Takoj obvestite zdravnika, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (na primer vročino, mraženje, potenje). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, ki so imeli oportunistično okužbo kdaj prej, se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo simptomi in znaki vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Domnevajo, da do tovrstnih simptomov pride zaradi hitrega izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se spopade z okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov.
- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, do katerega pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.
- Zdravniku povejte, če jemljete katerokoli zdravilo, ki lahko povzroči življenjsko nevarne motnje srčnega ritma (torsade de pointes)

### **Otroci**

Zdravilo EDURANT ni primerno za otroke, mlajše od 12 let, saj uporaba zdravila pri tej populaciji ni zadostno preučena.

### **Druga zdravila in zdravilo EDURANT**

Zdravilo EDURANT morate jemati skupaj z drugimi zdravili za okužbo s HIV. Zdravnik vam bo povedal, katera zdravila za okužbo s HIV je mogoče kombinirati z zdravilom EDURANT. Skupaj se bosta odločila, katera kombinacija je za vas najprimernejša. Skrbno upoštevajte zdravnikova navodila.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na koncentracijo zdravila EDURANT v krvi, če jih jemljete sočasno z zdravilom EDURANT.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

**Zdravila EDURANT ni priporočljivo kombinirati z drugimi nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI), kot so delavirdin, efavirenz, etravirin in nevirapin.**

**Jemanje zdravila EDURANT lahko vpliva na druga zdravila ali pa druga zdravila vplivajo na zdravilo EDURANT, če jih jemljete sočasno. Povejte zdravniku, če jemljete:**

- rifabutin (zdravilo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb). Če sočasno jemljete to zdravilo in zdravilo EDURANT, skrbno preberite kako jemati zdravilo EDURANT, opisano v

poglavju 3 “Navodila za pravilno uporabo pri odraslih in mladostnikih (starih od 12 do manj kot 18 let)”.

- klaritromicin, eritromicin (antibiotiki)
- cimetidin, famotidin, nizatidin ali ranitidin (antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>, ki jih uporabljamo pri zdravljenju razjed v želodcu ali črevesju ali za lajšanje zgage zaradi kislega refluksa). Če jemljete navedena zdravila, si natančno preberite, kako jih je treba jemati v poglavju 3 “Navodila za pravilno uporabo pri odraslih in mladostnikih (starih od 12 do manj kot 18 let)”
- antacide (zdravila, ki jih uporabljamo pri kislinsko pogojenih boleznih želodca in vključujejo na primer aluminijev/magnezijev hidroksid in kalcijev karbonat). Če jemljete navedena zdravila, si natančno preberite, kako jih je treba jemati v poglavju 3 “Navodila za pravilno uporabo pri odraslih in mladostnikih (starih od 12 do manj kot 18 let)”
- metadon (uporablja se za zdravljenje odtegnitvenega sindroma in odvisnosti od narkotikov)
- dabigatran eteksilat (antikoagulant).

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali načrtujete zanositev, takoj povejte zdravniku. Nosečnice se morajo pred uporabo zdravila EDURANT posvetovati z zdravnikom.

Matere, ki so okužene s HIV, ne smejo dojiti, saj bi z mlekom lahko okužile otroka.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med zdravljenjem z zdravilom EDURANT se pri nekaterih bolnikih lahko pojavi utrujenost, omotica ali zaspanost. Če ste med jemanjem zdravila EDURANT utrujeni, omotični ali zaspani ne upravljajte vozil ali strojev.

### **Zdravilo EDURANT vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Zdravilo EDURANT vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

## **3. Kako jemati zdravilo EDURANT**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

### **Navodila za pravilno uporabo pri odraslih in mladostnikih (starih od 12 do manj kot 18 let)**

Priporočeni odmerek zdravila EDURANT je ena tableta enkrat na dan.

Zdravilo EDURANT **je treba vzeti skupaj z obrokom**. Obrok je pomemben, da učinkovina v telesu lahko doseže pravo koncentracijo. Samo hranljiv napitek (na primer proteinski napitek) ne nadomesti obroka.

Posebna pozornost je potrebna v štirih primerih:

1. **Če jemljete rifabutin** (zdravilo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb), vzemite dve tableti zdravila EDURANT enkrat na dan. Ko prenehate jemati rifabutin, vzemite eno tableto zdravila EDURANT enkrat na dan. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
2. **Če jemljete katerega od antacidov** (zdravila, ki jih uporabljamo pri kislinsko pogojenih boleznih želodca, mednje sodijo na primer aluminijev/magnezijev hidroksid in kalcijev karbonat). Antacid vzemite najmanj 2 uri pred zaužitjem zdravila EDURANT ali pa najmanj 4 ure po zaužitju zdravila EDURANT (glejte poglavje 2 “Druga zdravila in zdravilo EDURANT”).

3. **Če jemljete antagoniste histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>** (zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju razjed v želodcu ali črevesju ali za lajšanje zgage zaradi kislega refluksa, mednje sodijo cimetidin, famotidin, nizatidin in ranitidin). Antagonista histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> vzemite najmanj 12 ur pred zaužitjem zdravila EDURANT ali pa najmanj 4 ure po zaužitju zdravila EDURANT (glejte poglavje 2 “Druga zdravilo in zdravilo EDURANT”). Antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> ne bi smeli odmerjati dvakrat na dan. Z zdravnikom se pogovorite o drugačnem razporedu odmerjanja.
4. **Če jemljete didanozin** (zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV), prilagajanje odmerkov ni potrebno. Didanozin morate vzeti na prazen želodec, najmanj dve uri pred ali najmanj štiri ure po tem, ko ste vzeli zdravilo EDURANT (ki se jemlje z obrokom).

#### Odstranjevanje za otroke varne zaporkе



Vsebnik je zaprt z za otroke varno zaporko. Vsebnik lahko odprete tako, da navojno zaporko pritisnete navzdol in jo hkrati zavrtite v nasprotni smeri urinega kazalca.

#### Če ste vzeli večji odmerek zdravila EDURANT, kot bi smeli

Takoj obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. V primeru prevelikega odmerka se lahko pojavi glavobol, slabost, omotica in/ali nenormalne sanje.

#### Če ste pozabili vzeti zdravilo EDURANT

Če to opazite **v 12 urah od takrat, ko običajno vzamete zdravilo EDURANT**, morate tableto vzeti čimprej. Tableto zdravila EDURANT je treba vzeti skupaj z obrokom. Naslednji odmerek nato vzemite po običajnem razporedu. Če se na pozabljeni odmerek spomnite **po več kot 12 urah**, izpustite ta odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če bruhate manj kot 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo EDURANT, vzemite še eno tableto z obrokom. Če bruhate več kot 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo EDURANT, pred vašim običajnim naslednjim odmerkom, ni potrebno vzeti še ene tablete.

Če ste negotovi kako ukrepati, če izpustite odmerek ali če bruhate, se obrnite na svojega zdravnika.

#### Ne prenehajte jemati zdravila EDURANT

Jemanje zdravil proti HIV, ne pozdravi okužbe s HIV. Ne prenehajte jemati zdravila EDURANT, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati niti zdravila EDURANT niti katerega od drugih zdravil proti okužbi s HIV. Če bi zdravljenje prekinili, bi zvečali možnost, da virus postane odporen na zdravila. Najprej se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti:

- glavobol
- slabost (navzea)
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- spremembe rezultatov jetrnega testa (transaminaze)
- zvečana koncentracija holesterola in amilaze trebušne slinavke v krvi

Pogosti:

- nenormalne sanje
- izpuščaj
- bolečine v trebuhu
- depresija
- utrujenost
- bruhanje
- zaspanost
- zmanjšan apetit
- motnje spanja
- neprijeten občutek v želodcu
- depresivno razpoloženje
- suha usta
- zmanjšano število belih krvničk in/ali trombocitov, zmanjšana koncentracija hemoglobina v krvi, zvečana koncentracija trigliceridov, lipaze in/ali bilirubina v krvi

Občasni neželeni učinki:

- znaki ali simptomi vnetja ali okužbe, na primer vročina, mraženje, potenje (sindrom obnove imunskega odgovora)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila EDURANT**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vsebniku poleg oznak Uporabno do. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo EDURANT**

- Učinkovina je rilpivirin v obliki rilpivirinijevega klorida. Ena tableta zdravila EDURANT vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg rilpivirina.
- Druge sestavine zdravila v sredici filmsko obložene tablete so laktoza monohidrat, premrežen natrijev karmelozat, povidon K30, polisorbata 20, silicificirana mikrokristalna celuloza in magnezijev stearat. Filmska obloga vsebuje laktozo monohidrat, hipromelozo 2910 6 mPas, titanov dioksid E171, makrogol 3000 in triacetin.

### **Izgled zdravila EDURANT in vsebina pakiranja**

Bela do umazano bela okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjenima oznakama "TMC" na eni strani in "25" na drugi.

Vsebnik z za otroke varno zaporko s 30 filmsko obloženimi tabletami.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**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

**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

**Latvija**

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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.