

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

EDURANT 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 56 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 6,4 mm s utisnutom oznakom „TMC” na jednoj strani i brojem „25” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

EDURANT je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 25 kg zaraženih virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) koji nemaju poznatih mutacija povezanih s rezistencijom na skupinu nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI) i imaju virusno opterećenje $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kopija/ml (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U primjeni EDURANTA treba se rukovoditi nalazima testiranja genotipske rezistencije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV-infekcije.

Doziranje

Preporučena doza EDURANTA u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 25 kg je **jedna** tableta od 25 mg koja se uzima jedanput dnevno. EDURANT **se mora uzimati uz obrok** (vidjeti dio 5.2).

Tablete za oralnu suspenziju

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg i manje od 25 kg EDURANT je dostupan i u obliku tableta za oralnu suspenziju od 2,5 mg.

Preporučena doza EDURANTA u tih pedijatrijskih bolesnika temelji se na tjelesnoj težini. Opažena je razlika u bioraspoloživosti između doze od 1 x 25 mg filmom obložene tablete i doze od 10 x 2,5 mg tableta za oralnu suspenziju, stoga te doze nisu međusobno zamjenjive.

Prilagodba doze

Za bolesnike koji istodobno uzimaju rifabutin, doza EDURANTA mora se povisiti na 50 mg (dvije tablete od 25 mg), i uzeti jedanput dnevno. Nakon prestanka istodobne primjene rifabutina, doza EDURANTA mora se smanjiti na 25 mg jedanput dnevno (vidjeti dio 4.5).

Propuštena doza

Ako je bolesnik propustio uzeti dozu EDURANTA unutar 12 sati od vremena kad je obično uzima, bolesnik mora što prije uzeti lijek uz obrok i nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu. Ako je bolesnik propustio uzeti dozu EDURANTA, a prošlo je više od 12 sati, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu, nego treba nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povraća unutar 4 sata od uzimanja lijeka, treba uzeti drugu tabletu EDURANTA uz obrok. Ako bolesnik povraća, a prošlo je više od 4 sata od uzimanja lijeka, bolesnik ne treba uzeti drugu dozu EDURANTA do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu uzimanja.

Posebne populacije

Stariji

O primjeni EDURANTA u bolesnika u dobi > 65 godina postoje ograničeni podaci. U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu EDURANTA (vidjeti dio 5.2). U ovoj populaciji EDURANT treba primjenjivati s oprezom.

Oštećenje funkcije bubrega

EDURANT je ispitivan uglavnom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Nije potrebna prilagodba doze rilpivirina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bolesti bubrega, rilpivirin treba primjenjivati s oprezom. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bolesti bubrega, kombinacija rilpivirina s jakim inhibitorom CYP3A (npr. inhibitor proteaze HIV-a pojačan ritonaviro) smije se primijeniti samo ako korist nadilazi rizik (vidjeti dio 5.2).

Liječenje rilpivirinom rezultiralo je ranim blagim porastom srednje vrijednosti razina kreatinina u serumu koja je ostala stabilna tijekom vremena te se nije smatrala klinički značajnom (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni EDURANTA u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Prilagodba doze EDURANTA nije potrebna u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. EDURANT treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. EDURANT nije bio ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), stoga se EDURANT ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost EDURANTA u djece koja imaju manje od 2 godine ili teže manje od 14 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Trudnoća

Tijekom trudnoće bile su uočene niže izloženosti rilpivirinu, stoga se virusno opterećenje mora pažljivo nadzirati. Alternativno se može uzeti u obzir prijelaz na drugi antiretrovirusni režim (vidjeti dijelove 4.4, 4.6, 5.1 i 5.2).

Način primjene

EDURANT se mora uzimati peroralno, jedanput dnevno, **uz obrok** (vidjeti dio 5.2). Filmom obloženu tabletu preporučuje se progutati cijelu s vodom, bez žvakanja ili drobljenja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

EDURANT se ne smije primjenjivati zajedno sa sljedećim lijekovima, jer može nastupiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (zbog indukcije enzima CYP3A ili povišenja želučanog pH), što može rezultirati gubitkom terapijskog učinka EDURANTA (vidjeti dio 4.5):

- antikonvulzivi karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- antimikobakterijski lijekovi rifampicin, rifapentin
- inhibitori protonske pumpe, kao što su omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- sistemski glukokortikoid deksametazon, osim kao liječenje jednokratnom dozom
- gospina trava (*Hypericum perforatum*).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Virološki neuspjeh i razvoj rezistencije

EDURANT nije ispitan u bolesnika kod kojih je bilo koje prethodno antiretrovirusno liječenje pokazalo virološki neuspjeh. Popis mutacija povezanih s rezistencijom na rilpivirin prikazan u dijelu 5.1 treba biti smjernica samo za primjenu EDURANTA u populaciji koja prethodno nije bila liječena.

U analizi objedinjenih podataka o djelotvornosti iz ispitivanja faze 3 TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE), provedenih u odraslih bolesnika tijekom 96 tjedana, bolesnici liječeni rilpivirinom s početnim virusnim opterećenjem > 100 000 HIV-1 RNA kopija/ml imali su veći rizik od virološkog neuspjeha (18,2% uz rilpivirin u odnosu na 7,9% uz efavirenz) u usporedbi s bolesnicima koji su imali početno virusno opterećenje ≤ 100 000 HIV-1 RNA kopija/ml (5,7% uz rilpivirin u odnosu na 3,6% uz efavirenz). Veći rizik za virološki neuspjeh uočen je u bolesnika iz skupine koja je primala rilpivirin, tijekom prvih 48 tjedana ovih ispitivanja (vidjeti dio 5.1). Bolesnici s početnim virusnim opterećenjem > 100 000 HIV-1 RNA kopija/ml koji su imali virološki neuspjeh pokazali su veću stopu rezistencije koja se pojavila uz liječenje na klasu nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI). Više je bolesnika koji su imali virološki neuspjeh uz rilpivirin razvilo rezistenciju povezanu s lamivudinom/emtricitabinom nego onih koji su imali virološki neuspjeh uz efavirenz (vidjeti dio 5.1).

Nalazi u adolescenata i pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju TMC278-C213 općenito su bili u skladu s tim podacima. U ispitivanju TMC278HTX2002 nije zabilježen nijedan virološki neuspjeh (za detalje vidjeti dio 5.1).

Samo bolesnici za koje je procijenjeno da se vjerojatno dobro pridržavaju režima antiretrovirusnog liječenja smiju biti liječeni rilpivirinom, budući da suboptimalno pridržavanje može dovesti do razvoja rezistencije i gubitka budućih mogućnosti liječenja.

Kao i kod drugih antiretrovirusnih lijekova, u primjeni rilpivirina treba se voditi testom rezistencije (vidjeti dio 5.1).

Kardiovaskularni učinci

Pri dozama višim od preporučenih (75 i 300 mg jedanput dnevno), rilpivirin je povezan s produljenjem QTc intervala na elektrokardiogramu (EKG) (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 5.2). Pri preporučenoj dozi od 25 mg jedanput dnevno EDURANT nije povezan s klinički značajnim učinkom na QTc. EDURANT treba primjenjivati s oprezom kad se daje istovremeno s lijekovima za koje se zna da nose rizik za nastanak *torsade de pointes*.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Tipično se takve reakcije primijete unutar prvih tjedana ili mjeseci liječenja CART-om. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane

i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i upalu pluća prouzročenu s *Pneumocystis jirovecii*. Potrebno je provjeriti sve upalne simptome i po potrebi uvesti liječenje.

Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Trudnoća

EDURANT se smije uzimati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik. Niže izloženosti rilpivirinu bile su uočene kada se uzimalo 25 mg rilpivirina jedanput na dan tijekom trudnoće. U ispitivanjima faze 3, niže izloženosti rilpivirinu, slične onima viđenima tijekom trudnoće, bile su povezane s povećanim rizikom od virološkog neuspjeha, stoga je virusno opterećenje potrebno pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.6, 5.1 i 5.2). Alternativno se može uzeti u obzir prijelaz na drugi antiretrovirusni režim.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka EDURANT

EDURANT sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na izloženost rilpivirinu

Rilpivirin se primarno metabolizira putem citokroma P450 (CYP)3A. Tako lijekovi koji induciraju ili inhibiraju CYP3A mogu utjecati na klirens rilpivirina (vidjeti dio 5.2). Primijećeno je da istovremena primjena rilpivirina i lijekova koji induciraju CYP3A smanjuje koncentracije rilpivirina u plazmi, što može oslabiti terapijski učinak rilpivirina.

Primijećeno je da istovremena primjena rilpivirina i lijekova koji inhibiraju CYP3A povećava koncentracije rilpivirina u plazmi.

Istovremena primjena rilpivirina s lijekovima koji povećavaju želučani pH može rezultirati smanjenim koncentracijama rilpivirina u plazmi, što potencijalno može oslabiti terapijski učinak EDURANTA.

Lijekovi na koje utječe primjena rilpivirina

Rilpivirin u preporučenoj dozi najvjerojatnije neće imati klinički važan učinak na izloženost lijekovima koje metaboliziraju enzimi CYP-a.

Rilpivirin inhibira P-glikoprotein *in vitro* (IC₅₀ je 9,2 µM). U kliničkom ispitivanju, rilpivirin nije značajno utjecao na farmakokinetiku digoksina. Međutim, ne može se potpuno isključiti da rilpivirin može povećati izloženost drugim lijekovima koje transportira P-glikoprotein, a koji su osjetljiviji na intestinalnu P-gp inhibiciju, npr. dabigatraneteksilat.

Rilpivirin je *in vitro* inhibitor transportera MATE-2K s IC₅₀ < 2,7 nM. Kliničke implikacije ovog nalaza trenutno nisu poznate.

Potvrđene i teoretske interakcije s odabranim antiretrovirusnim i neantiretrovirusnim lijekovima navedene su u Tablici 1.

Tablica interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Interakcije između rilpivirina i istovremeno primijenjenih lijekova navedene su u Tablici 1 (povećanje je prikazano kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”, nije primjenjivo kao „NP”, a interval pouzdanosti kao „CI”).

Tablica 1: INTERAKCIJE I PREPORUČENE DOZE S DRUGIM LIJEKOVIMA

Lijekovi prema terapijskim skupinama	Interakcija Geometrijska sredina promjene (%)	Preporuke vezane uz istovremenu primjenu
ANTIINFJEKTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
<i>Nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI / N[t]RTI) HIV-a</i>		
Didanozin*# 400 mg jedanput dnevno	didanozin AUC ↑ 12% didanozin C _{min} NP didanozin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna. Didanozin treba primijeniti najmanje dva sata prije ili najmanje četiri sata poslije rilpivirina.
Tenofovirdizoproksil *# 245 mg jedanput dnevno	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.
Ostali NRTI-ji (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin i zidovudin)	Nije ispitano. Ne očekuju se klinički važne interakcije lijekova.	Prilagodba doze nije potrebna.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) HIV-a</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Nije ispitano.	Ne preporučuje se istovremena primjena rilpivirina s drugim NNRTI-jima.
<i>Inhibitori proteaze (IP) HIV-a – uz istovremenu primjenu niske doze ritonavira</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg jedanput dnevno	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% (inhibicija enzima CYP3A)	Istovremena primjena rilpivirina s inhibitorima proteaze pojačanima ritonavijom uzrokuje povećanje koncentracije rilpivirina u plazmi, ali prilagodba doze nije potrebna.
Lopinavir/ritonavir (meke želatinozne kapsule)*# 400/100 mg dvaput dnevno	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52% rilpivirin C _{min} ↑ 74% rilpivirin C _{max} ↑ 29% (inhibicija enzima CYP3A)	
Drugi pojačani inhibitori proteaze (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Nije ispitano.	
<i>Inhibitori proteaze (IP) HIV-a – bez istovremene primjene niske doze ritonavira</i>		
Nepojačani inhibitori proteaze (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost rilpivirinu. (inhibicija enzima CYP3A)	Prilagodba doze nije potrebna.
<i>Antagonisti receptora CCR5</i>		
Maravirok	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički važna interakcija lijekova.	Prilagodba doze nije potrebna.

<i>Inhibitori prijenosa lanca integraze HIV-a</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.
Ostali antivirotici		
Ribavirin	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički važna interakcija lijekova	Prilagodba doze nije potrebna.
Simeprevir*	simprevir AUC ↔ simprevir C _{min} ↔ simprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25% rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.
OSTALI LIJEKOVI		
ANTIPILEPTICI		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitano. Očekuju se značajna sniženja koncentracije rilpivirina u plazmi. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ovim antikonvulzivima, jer njihova istovremena primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
AZOLNI ANTIMIKOTICI		
Ketokonazol* [#] 400 mg jedanput dnevno	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (indukcija CYP3A zbog visoke doze rilpivirina u ispitivanju) rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C _{min} ↑ 76% rilpivirin C _{max} ↑ 30% (inhibicija enzima CYP3A)	Prilagodba doze nije potrebna, kad se rilpivirin primjenjuje u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput dnevno istovremeno s ketokonazolom.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Nije ispitano. Istovremena primjena EDURANTA s azolskim antimikoticima može prouzročiti povećanje koncentracije rilpivirina u plazmi. (inhibicija enzima CYP3A)	Prilagodba doze nije potrebna.
PRIPRAVCI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA		
Rifabutin* 300 mg jedanput dnevno [†] 300 mg jedanput dnevno (+ 25 mg rilpivirina jedanput dnevno)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin C _{min} ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 42% rilpivirin C _{min} ↓ 48% rilpivirin C _{max} ↓ 31%	Tijekom istodobnog uzimanja rilpivirina i rifabutina, doza rilpivirina mora se povisiti s 25 mg jedanput dnevno na 50 mg jedanput dnevno. Nakon prestanka istodobne primjene s rifabutinom, doza rilpivirina mora se smanjiti na 25 mg jedanput dnevno

300 mg jedanput dnevno (+ 50 mg rilpivirina jedanput dnevno)	rilpivirin AUC ↑ 16%* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↑ 43%* * u usporedbi s 25 mg rilpivirina samog, jedanput dnevno (indukcija enzima CYP3A)	
Rifampicin*# 600 mg jedanput dnevno	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NP rifampicin C _{max} ↔ 25-dezacetil-rifampicin AUC ↓ 9% 25-dezacetil-rifampicin C _{min} NP 25-dezacetil-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80% rilpivirin C _{min} ↓ 89% rilpivirin C _{max} ↓ 69% (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s rifampicinom, jer će istovremena primjena vjerojatno rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
Rifapentin	Nije ispitano. Očekuju se značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s rifapentinom jer će istovremena primjena vjerojatno rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
MAKROLIDNI ANTIBIOTICI		
Klaritromicin Eritromicin	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost rilpivirinu. (inhibicija enzima CYP3A)	Kad je to moguće, treba razmotriti alternativu kao što je azitromicin.
GLUKOKORTIKOIDI		
Deksametazon (za sistemsku primjenu, osim za primjenu jedne doze)	Nije ispitano. Očekuju se smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi ovisna o dozi. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s deksametazonom za sistemsku primjenu (osim kao jednostruke doze), jer istovremena primjena može rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3). Potrebno je razmotriti alternative, osobito za dugotrajnu primjenu.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol*# 20 mg jedanput dnevno	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C _{min} NP omeprazol C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↓ 40% rilpivirin C _{min} ↓ 33% rilpivirin C _{max} ↓ 40% (smanjena apsorpcija zbog povišenog želučanog pH)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s inhibitorima protonske pumpe, jer će istovremena primjena vjerojatno rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Nije ispitano. Očekuju se značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi. (smanjena apsorpcija zbog povišenog želučanog pH)	
ANTAGONISTI H ₂ -RECEPTORA		
Famotidin*# jedna doza od 40 mg uzeta 12 sati prije rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 9% rilpivirin C _{min} NP rilpivirin C _{max} ↔	Kombinaciju rilpivirina i antagonista H ₂ -receptora treba primjenjivati s posebnim oprezom. Smiju se

Famotidin* [#] jedna doza od 40 mg uzeta 2 sata prije rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 76% rilpivirin C _{min} NP rilpivirin C _{max} ↓ 85% (smanjena apsorpcija zbog povišenog želučanog pH)	primjenjivati samo antagonisti H ₂ -receptora koji se mogu dozirati jedanput dnevno. Mora se primjenjivati strogi raspored doziranja, uz uzimanje antagonista H ₂ -receptora najmanje 12 sati prije ili najmanje 4 sata nakon rilpivirina.
Famotidin* [#] jedna doza od 40 mg uzeta 4 sata nakon rilpivirina	rilpivirin AUC ↑ 13% rilpivirin C _{min} NP rilpivirin C _{max} ↑ 21%	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nije ispitano. (smanjena apsorpcija zbog povišenog želučanog pH)	
ANTACIDI		
Antacidi (npr. aluminijev ili magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Nije ispitano. Očekuju se značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi. (smanjena apsorpcija zbog povišenog želučanog pH)	Kombinaciju rilpivirina i antacida treba primjenjivati s posebnim oprezom. Antacidi se smiju primijeniti najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata poslije rilpivirina.
OPIJATNI ANALGETICI		
Metadon* 60-100 mg jedanput dnevno, individualizirana doza	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 22% R(-) metadon C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na temelju kontrola iz prethodnih ispitivanja	Kad se započinje primjena metadona istovremeno s rilpivirinom, nije potrebna prilagodba doze. Međutim, preporučuje se kliničko praćenje, jer u nekih bolesnika može biti potrebno prilagoditi terapiju održavanja metadonom.
ANTIARITMICI		
Digoksin*	digoksin AUC ↔ digoksin C _{min} NP digoksin C _{max} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
ANTIKOAGULANSI		
Dabigatraneteksilat	Nije ispitano. Ne može se isključiti rizik za povećanja koncentracije dabigatrana u plazmi. (inhibicija crijevnog P-gp)	Kombinaciju rilpivirina i dabigatraneteksilata treba primjenjivati s oprezom.
ANTIDIJABETICI		
Metformin* jedna doza od 850 mg	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NP metformin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitano. Očekuju se značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s pripravcima koji sadrže gospinu travu, jer istovremena primjena može rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
ANALGETICI		
Paracetamol* [#] jedna doza od 500 mg	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NP paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26% rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.

ORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol* 0,035 mg jedanput dnevno Noretindron* 1 mg jedanput dnevno	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17% noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na temelju povijesnih kontrola	Prilagodba doze nije potrebna.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Atorvastatin*# 40 mg jedanput dnevno	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15% atorvastatin C _{max} ↑ 35% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9%	Prilagodba doze nije potrebna.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# jedna doza od 50 mg	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NP sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.
Vardenafil Tadalafil	Nije ispitano.	Prilagodba doze nije potrebna.

* Interakcija rilpivirina i ovog lijeka ispitana je u kliničkom ispitivanju. Sve druge prikazane interakcije su predviđene.

Ovo ispitivanje interakcija provedeno je s dozom rilpivirina većom od preporučene zbog procjene maksimalnog učinka na istovremeno primijenjeni lijek. Preporuke za doziranje vrijede za preporučenu dozu rilpivirina od 25 mg jedanput dnevno.

† Ovo ispitivanje interakcije provedeno je s dozom rilpivirina višom od preporučene.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Dostupni su ograničeni podaci o mogućnosti farmakodinamičke interakcije rilpivirina i lijekova koji produljuju QTc interval na EKG-u. U ispitivanju u zdravih ispitanika pokazalo se da doze rilpivirina iznad preporučenih (75 mg jedanput dnevno i 300 mg jedanput dnevno) produljuju QTc interval na EKG-u (vidjeti dio 5.1). EDURANT treba primjenjivati s oprezom kad se istovremeno primjenjuje s lijekom s poznatim rizikom za nastanak *torsade de pointes*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerena količina podataka u trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost rilpivirina (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2). Niže izloženosti rilpivirinu bile su uočene tijekom trudnoće, stoga je virusno opterećenje potrebno pažljivo nadzirati.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Uporaba rilpivirina tijekom trudnoće može se razmotriti, ukoliko je potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rilpivirin u majčino mlijeko u ljudi. Rilpivirin se izlučuje u mlijeko štakora. Zbog mogućnosti nuspojava u dojene novorođenčadi, majkama treba savjetovati da ne doje ako primaju rilpivirin.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku rilpivirina na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi klinički važni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

EDURANT ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u nekih bolesnika koji su uzimali EDURANT zabilježeni su umor, omaglica i somnolencija, što treba uzeti u obzir kad se procjenjuje sposobnost bolesnika da upravlja vozilima i radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom programa kliničkog razvoja (1368 bolesnika u kontroliranim ispitivanjima faze 3 TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE)), 55,7% ispitanika doživjelo je najmanje jednu nuspojavu (vidjeti dio 5.1). Najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 2\%$) koje su bile najmanje umjerenog intenziteta bile su depresija (4,1%), glavobolja (3,5%), nesanica (3,5%), osip (2,3%) i bol u abdomenu (2,0%). Najčešće ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem bile su prijavljene u 7 (1,0%) bolesnika koju su primali rilpivirin. Medijan trajanja izloženosti bolesnika iznosio je 104,3 tjedana u skupini koja je primala rilpivirin odnosno 104,1 tjedan u skupini koja je primala efavirenz. Većina nuspojava pojavila se tijekom prvih 48 tjedana liječenja.

Odabrani klinički laboratorijski poremećaji (3. ili 4. stupnja) koji su nastali tijekom liječenja i smatrani su nuspojavama, prijavljeni u bolesnika liječenih EDURANTOM bili su povišena amilaza gušterače (3,8%), povišen AST (2,3%), povišen ALT (1,6%), povišen LDL kolesterol (natašte, 1,5%), sniženi leukociti (1,2%), povišena lipaza (0,9%), povišen bilirubin (0,7%), povišeni trigliceridi (natašte, 0,6%), snižen hemoglobin (0,1%), snižen broj trombocita (0,1%), i povišen ukupan kolesterol (natašte, 0,1%).

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave zabilježene u odraslih bolesnika liječenih rilpivirinom sažete su u Tablici 2. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema učestalosti.

Tablica 2: Nuspojave zabilježene u odraslih bolesnika zaraženih s HIV-1 koji prije nisu primali antiretrovirusnu terapiju, liječenih rilpivirinom (objedinjeni podaci iz 96. tjedna analize iz ispitivanja faze 3 ECHO i THRIVE) N = 686

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave (Rilpivirin + BR)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	snižen broj bijelih krvnih stanica snižen hemoglobin snižen broj trombocita
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	sindrom imunološke reaktivacije
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišen ukupni kolesterol (natašte) povišen LDL kolesterol (natašte)
	često	smanjen apetit povišeni trigliceridi (natašte)

Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	nesanica
	često	neuobičajeni snovi depresija poremećaji spavanja depresivno raspoloženje
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja omaglica
	često	somnolencija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina povišena pankreasna amilaza
	često	bol u trbuhu povraćanje povišena lipaza osjećaj nelagode u trbuhu suha usta
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	povišene transaminaze
	često	povišen bilirubin
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor

BR = osnovno liječenje

N = broj ispitanika

Laboratorijski poremećaji

Kod skupine ispitanika liječenih rilpivirinom u analizi 96. tjedna ispitivanja ECHO i THRIVE faze 3, srednja promjena ukupnog kolesterola (natašte) u odnosu na početnu vrijednost bila je 5 mg/dl, HDL kolesterola (natašte) 4 mg/dl, LDL kolesterola (natašte) 1 mg/dl, a triglicerida (natašte) -7 mg/dl.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 12 do manje od 18 godina)

Kohorta 1 u ispitivanju TMC278-C213

Sigurnost je procijenjena na temelju analize u 48. tjednu otvorenog ispitivanja faze 2 s jednom skupinom ispitanika (TMC278-C213, kohorta 1), u kojem je 36 adolescentnih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, tjelesne težine od najmanje 32 kg, primalo rilpivirin (25 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja izloženosti za bolesnike bio je 63,5 tjedana. Nije bilo bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava. Nisu zabilježene nove nuspojave u usporedbi s onim viđenim u odraslih.

Većina nuspojava bila je stupnja 1 ili 2. Najčešće nuspojave prijavljene u kohorti 1 ispitivanja TMC278-C213 (svih stupnjeva, veće ili jednake 10%) bile su glavobolja (19,4%), depresija (19,4%), somnolencija (13,9%), i mučnina (11,1%). Nije bilo prijavljenih odstupanja u laboratorijskim nalazima za AST/ALT stupnja 3-4 niti nuspojava povišena transaminaza stupnja 3-4.

Prema analizama provedenima u 240. tjednu ispitivanja TMC278-C213 (kohorta 1), u adolescenata nisu zabilježena nova sigurnosna pitanja.

Pedijatrijska populacija (2 do manje od 12 godina)

Kohorta 2 u ispitivanju TMC278-C213

Kohorta 2 u otvorenom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom ispitanika (TMC278-C213) bila je dizajnirana kako bi se ocijenila sigurnost rilpivirina u dozama prilagođenima tjelesnoj težini od 12,5 mg, 15 mg i 25 mg jedanput dnevno u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima (u dobi od 6 do manje od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 17 kg) (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja izloženosti bolesnika obuhvaćenih analizom u 48. tjednu (uključujući produžetak ispitivanja nakon 48. tjedna) iznosio je 69,5 (raspon 35 – 218) tjedana.

Sve su nuspojave bile blage ili umjerene težine. Nuspojave prijavljene u najmanje 2 sudionika, neovisno o težini, bile su smanjen apetit (3/18; 16,7%), povraćanje (2/18; 11,1%), povišen ALT (2/18; 11,1%), povišen AST (2/18; 11,1%) i osip (2/18; 11,1%). Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nuspojava. Nisu zabilježene nove nuspojave u odnosu na one opažene u odraslih.

TMC278HTX2002

Otvoreno ispitivanje faze 2 s jednom skupinom ispitanika, TMC278HTX2002, bilo je dizajnirano kako bi se ocijenila sigurnost rilpivirina u dozama prilagođenima tjelesnoj težini od 12,5 mg, 15 mg i 25 mg jedanput dnevno u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (u dobi od 2 do manje od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg) koji su postigli virološku supresiju (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja izloženosti bolesnika obuhvaćenih analizom u 48. tjednu iznosio je 48,4 (raspon 47 – 52) tjedna.

Sve su nuspojave bile blage ili umjerene težine. Nuspojave prijavljene u najmanje 2 sudionika, neovisno o težini, bile su povraćanje (4/26; 15,4%), bol u abdomenu (3/26; 11,5%), mučnina (2/26; 7,7%), povišen ALT (3/26; 11,5%), povišen AST (2/26; 7,7%) i smanjen apetit (2/26; 7,7%). Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nuspojava. Nisu zabilježene nove nuspojave u odnosu na one opažene u odraslih.

Sigurnost i djelotvornost rilpivirina u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 14 kg nisu utvrđene.

Druge posebne populacije

Bolesnici istovremeno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili C

U bolesnika istovremeno zaraženih virusom hepatitisa B ili C koji primaju rilpivirin, incidencija povišenja jetrenih enzima bila je veća nego u bolesnika koji su primali rilpivirin i nisu bili istovremeno zaraženi tim virusima. Isto je primijećeno u skupini koja je primala efavirenz. Farmakokinetička izloženost rilpivirinu u bolesnika s istovremenom infekcijom bila je usporediva s onom u bolesnika bez istovremene infekcije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifični antidot za predoziranje EDURANTOM. Iskustvo predoziranja rilpivirinom u ljudi je ograničeno. Simptomi predoziranja mogu uključivati glavobolju, mučninu, omaglicu i/ili abnormalne snove. Liječenje predoziranja rilpivirinom sastoji se od općih potpornih mjera koje uključuju nadzor vitalnih znakova i EKG-a (QT interval), kao i praćenje kliničkog stanja bolesnika. Daljnje zbrinjavanje treba provoditi sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra

za kontrolu otrovanja, ako on postoji. Budući da je rilpivirin u visokom postotku vezan za proteine plazme, dijalizom se najvjerojatnije neće ukloniti značajna količina djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AG05.

Mehanizam djelovanja

Rilpivirin je diarilpirimidinski nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) virusa HIV-1. Aktivnost rilpivirina posredovana je nekompetitivnom inhibicijom reverzne transkriptaze virusa HIV-1 (RT). Rilpivirin ne inhibira ljudske stanične DNK polimeraze α , β i γ .

Antivirusno djelovanje *in vitro*

Rilpivirin je pokazao aktivnost na laboratorijske sojeve divljeg tipa HIV-1 u akutno zaraženoj liniji T-stanica uz medijan vrijednosti EC_{50} za HIV-1/IIIB od 0,73 nM (0,27 ng/ml). Premda je rilpivirin pokazao ograničeno *in vitro* djelovanje na virus HIV-2 uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml), ne preporučuje se liječenje HIV-2 infekcije rilpivirinom obzirom da nema kliničkih podataka.

Rilpivirin je također pokazao antivirusnu aktivnost protiv širokog panela primarnih izolata virusa HIV-1 iz skupine M (podtipovi A, B, C, D, F, G, H) uz EC_{50} vrijednosti u rasponu od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) i skupine O uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml).

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Sojevi rezistentni na rilpivirin selektirani su u staničnoj kulturi počevši od divljeg tipa HIV-1 različitog porijekla i podtipova, kao i HIV-1 rezistentnog na NNRTI. Najčešće primijećene mutacije povezane s rezistencijom koje su se pojavile uključivale su L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

Rezistencija na rilpivirin bila je utvrđena kao promjena EC_{50} vrijednosti (engl. *fold change*, FC) iznad biološke granične vrijednosti (engl. *biological cut-off*, BCO) ispitivanja.

U odraslih ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni

Kod analize rezistencije, primijenjena je šira definicija virološkog neuspjeha nego u primarnoj analizi djelotvornosti. U 48. tjednu analize rezistencije na objedinjenim podacima iz ispitivanja faze 3, za 62 (od ukupno 72) slučaja virološkog neuspjeha u skupini koja je primala rilpivirin postojali su podaci o rezistenciji na početku i u vrijeme neuspjeha. U ovoj analizi, mutacije povezane s rezistencijom (engl. *resistance-associated mutations*, RAM) na NNRTI koje su se razvile u najmanje 2 virološka neuspjeha bile su: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. U ispitivanjima prisutnost mutacija V90I i V189I na početku nije utjecala na odgovor. Do supstitucije E138K došlo je najčešće tijekom liječenja rilpivirinom, obično u kombinaciji s M184I supstitucijom. U analizi iz 48. tjedna, 31 od 62 viroloških neuspjeha rilpivirina imalo je istovremene mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI i NRTI; 17 od navedenih 31 imalo je kombinaciju E138K i M184I. Najčešće mutacije bile su iste kod analiza u 48. i 96. tjednu.

U analizi objedinjenih podataka o rezistenciji iz 96. tjedna, tijekom drugih 48 tjedana uočene su niže stope virološkog neuspjeha u odnosu na prvih 48 tjedana liječenja. Kod analize od 48. do 96. tjedna, pojavilo se 24 (3,5%) i 14 (2,1%) dodatnih viroloških neuspjeha u skupini ispitanika liječenih

rilpivirinom odnosno efavirenzom. Među tim virološkim neuspjesima, 9 od 24 odnosno 4 od 14 dogodilo se u ispitanika s početnim virusnim opterećenjem < 100 000 kopija/ml.

U pedijatrijskih ispitanika u dobi od 12 do manje od 18 godina koji prethodno nisu bili liječeni

U analizi podataka o rezistenciji iz 240. tjedna u kohorti 1 ispitivanja TMC278-C213, mutacije povezane s rezistencijom (RAM) na rilpivirin uočene su u 46,7% (7/15) ispitanika s virološkim neuspjehom i genotipskim podacima u razdoblju nakon početka ispitivanja. Svi ispitanici s mutacijama povezanim s rezistencijom na rilpivirin također su imali barem 1 NRTI RAM nastao tijekom liječenja u trenutku posljednjeg prikupljanja podataka nakon početka ispitivanja s genotipskim podacima.

U pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do manje od 12 godina koji prethodno nisu bili liječeni

U završnoj analizi podataka o rezistenciji u kohorti 2 ispitivanja TMC278-C213, mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin (RAM) opažene su u 83,3% (5/6) ispitanika za koje su bili dostupni genotipski podaci nakon početka ispitivanja. U 2/6 slučajeva RAM-ovi su se razvili u prvih 48 tjedana, a 4 ispitanika s mutacijama povezanim s rezistencijom na rilpivirin također su imala barem 1 RAM na NRTI nastao tijekom liječenja u trenutku posljednjeg prikupljanja podataka nakon početka ispitivanja s genotipskim podacima.

U pedijatrijskih ispitanika u dobi od 2 do manje od 12 godina koji su postigli virološku supresiju

U ispitivanju TMC278HTX2002 nijedan ispitanik nije doživio virološki neuspjeh, a nije opažena ni rezistencija nastala tijekom liječenja.

Razmatrajući sve dostupne podatke *in vitro* i *in vivo* za ispitanike koji prethodno nisu bili liječeni, na djelovanje rilpivirina mogu utjecati sljedeće mutacije povezane s rezistencijom kad su prisutne na početku: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I i M230L. Ove mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin trebaju služiti samo kao smjernice u primjeni EDURANTA u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. Ove, s rezistencijom povezane mutacije izvedene su iz *in vivo* podataka samo onih ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni, stoga se ne mogu koristiti za predviđanje djelovanja rilpivirina u ispitanika u kojih je liječenje antiretrovirusnim lijekovima bilo virološki neuspješno.

Kao i kod drugih antiretrovirusnih lijekova, u primjeni EDURANTA treba se rukovoditi nalazima testa rezistencije.

Križna rezistencija

Virus s ciljanom mutacijom za NNRTI

U panelu od 67 rekombinantnih laboratorijskih sojeva virusa HIV-1 s jednom mutacijom povezanom s rezistencijom na položajima na reverznoj transkriptazi (RT) povezanim s rezistencijom na NNRTI, uključujući najčešće prisutne K103N i Y181C, rilpivirin je pokazao antivirusnu aktivnost na 64 (96%) ovih sojeva. Pojedinačne mutacije povezane s rezistencijom i gubitkom osjetljivosti na rilpivirin bile su: K101P, Y181I i Y181V. Supstitucija K103N sama po sebi nije dovela do gubitka osjetljivosti na rilpivirin, ali je kombinacija K103N i L100I dovela do 7-strukog gubitka osjetljivosti na rilpivirin.

Rekombinantni klinički izolati

Osjetljivost na rilpivirin ($FC \leq BCO$) zadržala se u 62% od 4 786 rekombinantnih kliničkih izolata virusa HIV-1 rezistentnih na efavirenz i/ili nevirapin.

Odrasli bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni

U analizi objedinjenih podataka o rezistenciji u 96. tjednu iz ispitivanja faze 3 (ECHO i THRIVE), kod 42 od 86 ispitanika s virološkim neuspjehom na rilpivirin, pojavila se rezistencija na rilpivirin (genotipska analiza). U ovih bolesnika, zabilježena je sljedeća fenotipska križna rezistencija na druge NNRTI: etravirin 32/42, efavirenz 30/42 i nevirapin 16/42. U bolesnika s početnim virusnim opterećenjem < 100 000 kopija/ml, 9 od 27 bolesnika s virološkim neuspjehom na rilpivirin, tijekom liječenja pojavila se rezistencija na rilpivirin (genotipska analiza), uz sljedeću učestalost fenotipske križne rezistencije: etravirin 4/9, efavirenz 3/9 i nevirapin 1/9.

Učinci na elektrokardiogram

Učinak rilpivirina u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput dnevno na QTcF interval procijenjen je u randomiziranom križnom ispitivanju kontroliranom placebo i djelatnom tvari (moksifloksacin 400 mg jedanput dnevno) u 60 zdravih odraslih ispitanika, uz 13 mjerenja tijekom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže. EDURANT u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput dnevno nije povezan s klinički značajnim učinkom na QTc.

Kad su u zdravih odraslih ispitanika ispitivane doze rilpivirina više od preporučenih, 75 mg jedanput dnevno odnosno 300 mg jedanput dnevno, maksimalne srednje vremenski usklađene (95% gornja granica pouzdanosti) razlike u QTcF intervalu u odnosu na placebo nakon početne korekcije bile su 10,7 (15,3) odnosno 23,3 (28,4) ms. U stanju dinamičke ravnoteže, primjena rilpivirina u dozi od 75 mg jedanput dnevno odnosno 300 mg jedanput dnevno rezultirala je srednjim C_{max} od približno 2,6 puta odnosno 6,7 puta većim od srednje vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže primijećene uz preporučenu dozu rilpivirina od 25 mg jedanput dnevno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasla populacija

Odrasli ispitanici koji prethodno nisu bili liječeni

Dokaz djelotvornosti rilpivirina temelji se na analizi podataka iz 96. tjedna dvaju randomiziranih, dvostruko slijepih ispitivanja s aktivnom kontrolom faze 3, TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE). Ispitivanja su imala identičan dizajn, uz izuzetak osnovnog liječenja (engl. *background regimen*, BR). Stopa virološkog odgovora [potvrđeno nemjerljivo virusno opterećenje (< 50 HIV-1 RNA kopija/ml)] procijenjena je u 96. tjednu analize djelotvornosti u bolesnika koji su primali rilpivirin u dozi od 25 mg jedanput dnevno uz osnovno liječenje, u usporedbi s bolesnicima koji su primali efavirenz u dozi od 600 mg jedanput dnevno uz osnovno liječenje. U oba se ispitivanja opazila slična djelotvornost rilpivirina čime se pokazala njegova neinferiornost u odnosu na efavirenz.

Uključeni su bili bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, imali su u plazmi HIV-1 RNA $\geq 5\ 000$ kopija/ml i bili su probirani prema osjetljivosti na N(t)RTI-je te odsutnosti mutacija povezanih sa specifičnom rezistencijom na NNRTI. U ispitivanju ECHO, osnovno liječenje bilo je fiksirano na N(t)RTI-je, tenofoviridizoproksilfumarat plus emtricitabin. U ispitivanju THRIVE, osnovno liječenje sastojalo se od 2 N(t)RTI-ja po izboru ispitivača: tenofoviridizoproksilfumarat plus emtricitabin ili zidovudin plus lamivudin ili abakavir plus lamivudin. U ispitivanju ECHO, randomizacija je bila stratificirana prema virusnom opterećenju na probiru. U ispitivanju THRIVE, randomizacija je bila stratificirana prema virusnom opterećenju na probiru i osnovnom režimu N(t)RTI-ja.

Ova je analiza uključila 690 bolesnika iz ispitivanja ECHO i 678 bolesnika iz ispitivanja THRIVE koji su završili 96 tjedana liječenja ili su ga prekinuli ranije.

U analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja ECHO i THRIVE, demografske i početne značajke bile su ravnomjerno raspoređene između skupine koja je primala rilpivirin i skupine koja je primala efavirenz. Tablica 3 pokazuje odabrane početne značajke bolesti u bolesnika u skupini koja je primala rilpivirin i skupini koja je primala efavirenz.

Tablica 3: Početne značajke bolesti u odraslih ispitanika zaraženih s HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u ispitivanjima ECHO i THRIVE (analiza objedinjenih podataka)

	Objedinjeni podaci iz ispitivanja ECHO i THRIVE	
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
Početne značajke bolesti		
Medijan početne HIV-1 RNA u plazmi (raspon) log ₁₀ kopija/ml	5,0 (2 – 7)	5,0 (3 – 7)

Medijan početnog broja stanica CD4+ (raspon), x 10 ⁶ stanica/l	249 (1 – 888)	260 (1 – 1137)
Postotak ispitanika s: istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B/C	7,3%	9,5%
Postotak bolesnika na sljedećim osnovnim režimima:		
tenofovirdizoproksilfumarat plus emtricitabin	80,2%	80,1%
zidovudin plus lamivudin	14,7%	15,1%
abakavir plus lamivudin	5,1%	4,8%

BR = osnovno liječenje

Tablica 4 pokazuje rezultate analize djelotvornosti u 48. i 96. tjednu u bolesnika liječenih rilpivirinom i bolesnika liječenih efavirenzom na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja ECHO i THRIVE. Stopa odgovora (potvrđeno nemjerljivo virusno opterećenje < 50 HIV-1 RNA kopija/ml) u 96. tjednu bila je usporediva između skupine liječene rilpivirinom i skupine liječene efavirenzom. U 96. tjednu incidencija virološkog neuspjeha bila je viša u skupini liječenoj rilpivirinom nego u skupini liječenoj efavirenzom; međutim većina viroloških neuspjeha pojavila se tijekom prvih 48 tjedana liječenja. Zbog nuspojava, u 96. tjednu, bilo je više prekida liječenja u skupini liječenoj efavirenzom nego u skupini liječenoj rilpivirinom. Do većine navedenih prekida došlo je tijekom prvih 48 tjedana liječenja.

Tablica 4: Virološki ishod u odraslih ispitanika u ispitivanjima ECHO i THRIVE (analiza objedinjenih podataka u 48. tjednu (primarna) i 96. tjednu; ITT-TLOVR*)

	<i>Ishod analize u 48. tjednu</i>			<i>Ishod analize u 96. tjednu</i>		
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Opažena razlika (95% CI)[±]	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Opažena razlika (95% CI)[±]
Odgovor (potvrđeni < 50 HIV-1 RNA kopija/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)
Izostanak odgovora						
Virološki neuspjeh [†]						
Ukupno	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	NO	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	NO
≤ 100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	NO	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	NO
> 100 000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	NO	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	NO
Smrt	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	NO	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	NO
Prekid liječenja zbog nuspojave	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	NO	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	NO
Prekid liječenja zbog nekog drugog razloga a ne nuspojave [‡]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	NO	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	NO
Odgovor prema potkategoriji						
Prema osnovnom liječenju NRTI-jem						
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)
Prema početnom virusnom opterećenju (kopije/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)
Prema početnom broju CD4 ($\times 10^6$ stanica/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50 < 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200 < 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR = osnovno liječenje; CI = interval pouzdanosti; N = broj ispitanika u terapijskoj skupini; NO = nije određeno.

* Vrijeme do gubitka virološkog odgovora u populaciji s namjerom liječenja.

± Temeljeno na normalnoj aproksimaciji.

§ Ispitanici u kojih se postigao virološki odgovor (dva uzastopna virusna opterećenja < 50 kopija/ml) i održao se do 48./96. tjedna.

Predviđena razlika u stopama odgovora (95% CI) za analizu u 48. tjednu: 1,6% (-2,2%; 5,3%) i za analizu u 96. tjednu: -0,4% (-4,6%; 3,8%); p-vrijednost < 0,0001 (neinferiornost uz marginu od 12%) prema modelu logističke regresije, uključujući stratifikacijske čimbenike i ispitivanje.

† Virološki neuspjeh u analizi objedinjenih podataka: uključuje ispitanike s povratom virusnog opterećenja (potvrđeno virusno opterećenje ≥ 50 kopija/ml nakon postignutog odgovora) ili one u kojih se nikad nije postigla supresija (nije bilo potvrđeno virusno opterećenje < 50 kopija/ml, nastavili su ili prekinuli liječenje zbog izostanka ili gubitka djelotvornosti).

‡ Npr. izgubljeni iz praćenja, nepridržavanje terapije, povlačenje pristanka.

U analizi objedinjenih podataka u 96. tjednu ispitivanja ECHO i THRIVE, srednja promjena broja stanica CD4+ u odnosu na početne vrijednosti iznosila je $+228 \times 10^6$ stanica/l u skupini koja je primala rilpivirin i $+219 \times 10^6$ stanica/l u skupini koja je primala efavirenz [procijenjena terapijska razlika (95% CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Na temelju analize objedinjenih podataka 96. tjedna, ishod rezistencije u bolesnika s protokolom definiranim virološkim neuspjehom i spareni genotipovi (početni i neuspjeh) prikazani su u Tablici 5.

**Tablica 5: Ishod rezistencije prema osnovnom NRTI režimu
(analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja ECHO i THRIVE u 96. tjednu)**

	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	svi*
Liječeni rilpivirinom				
Rezistencija [#] na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Rezistencija na rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Liječeni efavirenzom				
Rezistencija na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Rezistencija na efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Broj bolesnika s virološkim neuspjehom i sparenim genotipom (početni i neuspjeh) iznosio je 71 uz tenofovir/emtricitabin, 11 uz zidovudin/lamivudin i 4 uz abakavir/lamivudin u skupini koja je primala rilpivirin te 30 uz tenofovir/emtricitabin, 10 uz zidovudin/lamivudin i 2 uz abakavir/lamivudin u skupini koja je primala efavirenz.

Rezistencija je bila definirana kao pojava bilo kakve mutacije povezane s rezistencijom kod neuspjeha.

U bolesnika u kojih terapija rilpivirinom nije bila uspješna i koji su razvili rezistenciju na rilpivirin općenito je opažena križna rezistencija na druge odobrene NNRTI-jeve (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Ispitivanje TMC278-C204, bilo je randomizirano ispitivanje faze 2b s aktivnom kontrolom, provedeno je u odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima i sastojalo se od dva dijela: početnog djelomično slijepog dijela utvrđivanja doze

[(rilpivirin) slijepe doze] do 96. tjedna, nakon kojeg je uslijedio dugotrajni dio ispitivanja otvorenog tipa. U dijelu ispitivanja otvorenog tipa, svi bolesnici prvobitno randomizirani na jednu od tri doze rilpivirina bili su liječeni rilpivirinom u dozi od 25 mg jedanput dnevno uz osnovni režim, nakon što je odabrana doza za ispitivanja faze 3. Bolesnici u kontrolnoj skupini primali su efavirenz u dozi od 600 mg jedanput dnevno uz osnovni režim u oba dijela ispitivanja. Osnovni režim sastojao se od 2 N(t)RTI-ja prema izboru ispitivača: zidovudin plus lamivudin ili tenofoviridizoproksilfumarat plus emtricitabin.

Ispitivanje TMC278-C204 uključilo je 368 odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni i imali su u plazmi HIV-1 RNA $\geq 5\,000$ kopija/ml, prethodno su primali ≤ 2 tjedna jedan N(t)RTI ili inhibitor proteaze, nikad prije nisu uzimali NNRTI i bili su probirani na osjetljivost na N(t)RTI i odsutnost specifičnih mutacija povezanih s rezistencijom na NNRTI.

U 96 tjedana, udio bolesnika s < 50 HIV-1 RNA kopija/ml koji su primali rilpivirin od 25 mg ($N = 93$) iznosio je 76%, a udio bolesnika koji su primali efavirenz ($N = 89$) iznosio je 71%. Srednje povećanje broja stanica CD4⁺ u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je 146×10^6 stanica/l u bolesnika koji su primali rilpivirin od 25 mg i 160×10^6 stanica/l u bolesnika koji su primali efavirenz.

Od onih bolesnika koji su imali odgovor u 96. tjednu, 74% bolesnika koji su primili rilpivirin i dalje je imalo nemjerljivo virusno opterećenje (< 50 HIV-1 RNA kopija/ml) u 240. tjednu u usporedbi s 81% bolesnika koji su primili efavirenz. Prema analizama provedenima u 240. tjednu, sigurnost primjene nije bila upitna.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski ispitanici u dobi od 12 do manje od 18 godina koji prethodno nisu bili liječeni

Farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost rilpivirina u dozi od 25 mg jedanput dnevno, u kombinaciji s osnovnim režimom po izboru ispitivača koji je sadržavao dva NRTI-ja, bili su procijenjeni u kohorti 1 ispitivanja TMC278-C213, otvorenog ispitivanja faze 2 s jednom skupinom ispitanika, u adolescenata zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, tjelesne težine od najmanje 32 kg. Ova analiza uključivala je 36 bolesnika koji su završili najmanje 48 tjedana liječenja ili su ranije prekinuli liječenje.

Medijan dobi 36 ispitanika bio je 14,5 godina (raspon: 12 do 17 godina), 55,6% ispitanika bilo je ženskog spola, 88,9% crne rase i 11,1% azijske rase. Medijan početne vrijednosti HIV-1 RNA u plazmi bio je 4,8 log₁₀ kopija po ml, a medijan početnog broja CD4⁺ stanica bio je 414×10^6 stanica/l (raspon: 25 do 983×10^6 stanica/l).

Tablica 6 sažeto prikazuje rezultate viroloških ishoda u 48. i 240. tjednu u kohorti 1 ispitivanja TMC278-C213. Šest ispitanika prekinulo je liječenje zbog virološkog neuspjeha do 48. tjedna, a 3 ispitanika prekinula su liječenje nakon 48. tjedna. Jedan ispitanik prekinuo je liječenje u 48. tjednu zbog štetnog događaja, a niti jedan dodatni ispitanik nije prekinuo liječenje zbog štetnog događaja tijekom analize u trajanju od 240 tjedana.

Tablica 6: Virološki ishodi u adolescentnih ispitanika u kohorti 1 ispitivanja TMC278-C213 – analiza u 48. tjednu i 240. tjednu; ITT-TLOVR*

	Tjedan 48 N = 36	Tjedan 240 N = 32
S odgovorom (potvrđeno < 50 HIV-1 RNA kopija/ml) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
$\leq 100\,000$	78,6% (22/28)	48% (12/25)
$> 100\,000$	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Bez odgovora		
Virološki neuspjeh [±]		
Ukupno	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)
Povećanje u broju CD4+ stanica (srednja vrijednost)	201,2 × 10 ⁶ stanica/l	113,6 × 10 ⁶ stanica/l

N = broj ispitanika po liječenoj skupini.

* Vrijeme do gubitka virološkog odgovora u populaciji s namjerom liječenja.

§ Ispitanici u kojih se postigao virološki odgovor (dva uzastopna virusna opterećenja < 50 kopija/ml) i održao se do 48./240. tjedna.

± Virološki neuspjeh u analizi djelotvornosti: uključuje ispitanike s povratom virusnog opterećenja (potvrđeno virusno opterećenje ≥ 50 kopija/ml nakon postignutog odgovora) ili one u kojih se nikad nije postigla supresija (nije bilo potvrđeno virusno opterećenje < 50 kopija/ml, nastavili su ili prekinuli liječenje zbog izostanka ili gubitka djelotvornosti).

Pedijatrijski ispitanici u dobi od 6 do manje od 12 godina koji prethodno nisu bili liječeni

Farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost rilpivirina u dozama prilagođenima tjelesnoj težini od 12,5 mg, 15 mg i 25 mg jedanput dnevno, u kombinaciji s osnovnim liječenjem po izboru ispitivača koji je sadržavao dva NRTI-ja, procijenjeni su u kohorti 2 ispitivanja TMC278-C213, otvorenog ispitivanja faze 2 s jednom skupinom ispitanika, u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do manje od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 17 kg zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. Analiza u 48. tjednu obuhvatila je 18 ispitanika, od kojih je njih 17 (94,4%) dovršilo 48-tjedno razdoblje liječenja, dok je 1 ispitanik (5,6%) prijevremeno prekinuo ispitivanje jer je postigao virološku mjeru ishoda. Medijan dobi tih 18 ispitanika bio je 9,0 godina (raspon: 6 do 11 godina), a medijan tjelesne težine na početku ispitivanja iznosio je 25 kg (raspon: 17 do 51 kg); 88,9% ispitanika bilo je crne rase, a 38,9% ženskog spola. Medijan početnog virusnog opterećenja u plazmi iznosio je 55 400 (raspon: 567 do 149 000) HIV-1 RNA kopija/ml, dok je medijan apsolutnog početnog broja CD4+ stanica bio 432,5 × 10⁶ stanica/l (raspon: 12 do 2068 × 10⁶ stanica/l).

U 48. tjednu je 13/18 (72,2%) ispitanika imalo < 50 HIV-1 RNA kopija/ml, dok su 3/18 (16,7%) ispitanika imala ≥ 50 HIV-1 RNA kopija/ml. Za dva su ispitanika podaci o virusnom opterećenju u 48. tjednu nedostajali, no nastavili su sudjelovanje u ispitivanju. Virusno opterećenje u ta 2 ispitanika nakon 48. tjedna bilo je < 50 HIV-1 RNA kopija/ml. Medijan porasta broja CD4+ stanica od početka ispitivanja do 48. tjedna iznosio je 220 × 10⁶ stanica/l (raspon: -520 do 635 × 10⁶ stanica/l).

Pedijatrijski ispitanici u dobi od 2 do manje od 12 godina koji su postigli virološku supresiju

Farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost rilpivirina u dozama prilagođenima tjelesnoj težini od 12,5 mg, 15 mg i 25 mg, u kombinaciji s osnovnim liječenjem po izboru ispitivača, procijenjeni su u ispitivanju TMC278HTX2002, otvorenom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom ispitanika, u pedijatrijskih ispitanika zaraženih virusom HIV-1, u dobi od 2 do manje od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg, koji su postigli virološku supresiju. Svi su sudionici dovršili 48-tjedno liječenje.

Medijan dobi 26 ispitanika bio je 9,9 godina, 61,5% bilo je muškog spola, 50,0% crne rase, 26,9% azijske rase, a 23,1% bijele rase. Medijan tjelesne težine na početku ispitivanja iznosio je 28,1 kg (raspon: 16 do 60 kg). Početno opterećenje virusom HIV-1 u plazmi bilo je nemjerljivo (< 50 kopija/ml) u 25 (96,2%) ispitanika, dok je 1 ispitanik (3,8%) imao početno virusno opterećenje u plazmi ≥ 50 kopija/ml (125 kopija/ml). Medijan apsolutnog početnog broja CD4+ stanica bio je 881,5 × 10⁶ stanica/l (raspon: 458 do 1327 × 10⁶ stanica/l).

Svih 26 ispitanika liječenih rilpivirinom (u kombinaciji s osnovnim liječenjem) bilo je virološki suprimirano (virusno opterećenje u plazmi < 50 HIV-1 RNA kopija/ml) u 48. tjednu. Medijan promjene broja CD4+ stanica od početka ispitivanja do 48. tjedna iznosio je -27,5 × 10⁶ stanica/l (raspon: -275 do 279 × 10⁶ stanica/l).

Trudnoća

Rilpivirin u kombinaciji s osnovnim liječenjem bio je procijenjen u kliničkom ispitivanju s 19 trudnih žena tijekom drugog i trećeg tromjesečja, te postpartalno. Farmakokinetički podaci pokazuju da je

ukupna izloženost (AUC) rilpivirinu kao dijelu antiretrovirusnog režima bila otprilike 30% niža tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem (6-12 tjedana). Virološki odgovor općenito je bio očuvan tijekom ispitivanja: od 12 ispitanica koje su završile ispitivanje, u 10 ispitanica postojala je supresija na kraju ispitivanja; u preostale 2 ispitanice porast virusnog opterećenja bio je uočen samo postpartalno, za najmanje 1 ispitanicu radi suspektne suboptimalne adherencije. Nije se pojavio niti jedan prijenos s majke na dijete kod svih 10 novorođenčadi koju su rodile majke koje su završile ispitivanje i čiji je HIV status bio dostupan. Rilpivirin se dobro podnosio tijekom trudnoće i postpartalno. Nije bilo novih sigurnosnih nalaza u usporedbi s poznatim sigurnosnim profilom rilpivirina u odraslih zaraženih HIV-om-1 (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva rilpivirina procijenjena su u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima i onih koji su postigli virološku supresiju, u dobi od ≥ 6 godina i tjelesne težine od ≥ 16 kg. Izloženost rilpivirinu općenito je bila niža u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 nego u zdravih ispitanika.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, maksimalne koncentracije rilpivirina u plazmi najčešće su dostignute u roku od 4 do 5 sati. Nije poznata apsolutna biološka raspoloživost EDURANTA.

Utjecaj hrane na apsorpciju

Izloženost rilpivirinu bila je približno 40% niža kad se EDURANT uzimao natašte nego kad se uzimao uz obrok normalne kalorijske vrijednosti (533 kcal) ili visokokalorični obrok bogat mastima (928 kcal). Kada se EDURANT uzimao samo s hranjivim proteinskim napitkom, izloženost je bila 50% niža nego kad se uzimao s obrokom. EDURANT **se mora uzimati uz obrok** da bi se dobila optimalna apsorpcija. Uzimanje EDURANTA natašte ili samo s hranjivim napitkom može rezultirati smanjenim koncentracijama rilpivirina u plazmi, što potencijalno može smanjiti terapijski učinak EDURANTA (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Približno se 99,7% rilpivirina veže za proteine plazme *in vitro*, prvenstveno za albumin. Distribucija rilpivirina u druge odjeljke osim plazme (npr. cerebrospinalni likvor, sekrete genitalnog trakta) nije se procjenjivala u ljudi.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazuju da se rilpivirin primarno oksidativno metabolizira putem sustava citokroma P450 (CYP) 3A.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije rilpivirina iznosi približno 45 sati. Nakon peroralne primjene jedne doze ^{14}C -rilpivirina, u prosjeku se 85% radioaktivnosti moglo otkriti u stolici a 6,1% u mokraći. U stolici je neizmijenjeni rilpivirin činio u prosjeku 25% primijenjene doze. U mokraći je neizmijenjeni rilpivirin otkriven samo u tragovima ($< 1\%$ doze).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika rilpivirina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 16 kg zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima ili su postigli virološku supresiju i koji su primali rilpivirin prema preporučenom režimu doziranja utemeljenom na tjelesnoj težini, bila je usporediva ili veća (primjerice, AUC je 39% veći

prema farmakokinetičkom modeliranju) od one opažene u prethodno neliječenih odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1.

Farmakokinetika rilpivirina u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina starosti ili tjelesne težine manje od 16 kg nije formalno procijenjena.

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza u bolesnika zaraženih HIV-om pokazala je da nema razlika u farmakokinetici rilpivirina u procijenjenoj dobnoj skupini (18 do 78 godina), s time da je samo troje ispitanika bilo u dobi od 65 ili više godina. Prilagodba doze EDURANTA u starijih osoba nije potrebna. EDURANT treba primjenjivati s oprezom u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Spol

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici rilpivirina između muškaraca i žena.

Rasa

Populacijska farmakokinetička analiza rilpivirina u bolesnika zaraženih HIV-om pokazala je da rasa nema klinički značajan utjecaj na izloženost rilpivirinu.

Oštećenje funkcije jetre

Rilpivirin se primarno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanju u kojem se 8 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) uspoređivalo s 8 odgovarajućih kontrolnih ispitanika te 8 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) s 8 odgovarajućih kontrolnih ispitanika, izloženost višestrukim dozama rilpivirina bila je 47% viša u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i 5% viša u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je izloženost farmakološki aktivnom nevezanom rilpivirinu značajno povećana kod umjerenog oštećenja jetre.

Prilagodba doze se ne predlaže, ali se savjetuje oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. EDURANT nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga se primjena EDURANTA ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Istovremena infekcija virusom hepatitisa B i/ili C

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istovremena infekcija virusom hepatitisa B i/ili C nije imala klinički značajan učinak na izloženost rilpivirinu.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika rilpivirina nije ispitana u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Bubrežna eliminacija rilpivirina je zanemariva. Prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna. EDURANT treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti, jer koncentracije u plazmi mogu biti povišene zbog promijenjene apsorpcije, distribucije i/ili metabolizma lijeka uslijed poremećaja funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti, kombinacija EDURANTA i jakog inhibitora CYP3A smije se primjenjivati samo ako korisni učinci nadilaze rizik. Budući da je rilpivirin u visokom postotku vezan za proteine plazme, najvjerojatnije se neće moći značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom (vidjeti dio 4.2).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Izloženost ukupnom rilpivirinu nakon uzimanja 25 mg rilpivirina jedanput na dan kao dijela antiretrovirusnog režima bila je niža tijekom trudnoće (slično za 2. i 3. tromjesečje) u usporedbi s postpartalnim razdobljem (vidjeti Tablicu 7). Smanjenje farmakokinetičkih parametara nevezanog (tj. aktivnog) rilpivirina tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem bilo je manje izraženo nego za ukupni rilpivirin.

U žena koje su primale 25 mg rilpivirina jedanput na dan tijekom 2. tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni rilpivirin C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 21%, 29% i 35% niže u usporedbi s onima iz postpartalnog razdoblja; tijekom 3. tromjesečja trudnoće, vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 20%, 31% i 42% niže u usporedbi s onima iz postpartalnog razdoblja.

Tablica 7: Farmakokinetički rezultati ukupnog rilpivirina nakon primjene 25 mg rilpivirina jedanput na dan kao dijela antiretrovirusnog režima, tijekom 2. tromjesečja trudnoće, 3. tromjesečja trudnoće i postpartalno

Farmakokinetika ukupnog rilpivirina (srednja vrijednost $\pm$ SD, t_{max} : medijan [raspon])	Postpartalno (6 – 12 tjedana) (n = 11)	2. tromjesečje trudnoće (n = 15)	3. tromjesečje trudnoće (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 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljene doze

U glodavaca je primijećena toksičnost za jetru povezana s indukcijom jetrenih enzima. U pasa su zabilježeni učinci slični kolestazi.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

Ispitivanjima na životinjama nije dokazana važna embrionalna ili fetalna toksičnost ni utjecaj na reproduktivnu funkciju. Rilpivirin nije bio teratogen u štakora i kunića. Izloženost (na temelju AUC-a) štakora i kunića najvećoj dozi kod koje nisu uočene embrio-fetalne nuspojave (engl. *No Observed Adverse Effects Levels*, NOAEL) bila je 15 odnosno 70 puta viša od izloženosti ljudi (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine veće od 32 kg) pri preporučenoj dozi od 25 mg jedanput dnevno.

Kancerogenost i mutagenost

Kancerogenost rilpivirina procijenila se njegovom primjenom putem želučane sonde miševima i štakorima tijekom 104 tjedna. Kod najnižih ispitivanih doza u ispitivanjima kancerogenosti, sistemska izloženost rilpivirinu (na temelju AUC-a) bila je više od 12 puta veća (u miševa) odnosno više od 1,4 puta veća (u štakora) u odnosu na očekivanu izloženost u ljudi kod primjene doze od 25 mg jedanput dnevno. U štakora nije bilo novotvorina povezanih s lijekom. Kod miševa, rilpivirin je bio pozitivan na hepatocelularne neoplazme i u ženki i mužjaka. Opaženi hepatocelularni nalazi u miševa mogu biti specifični za glodavce.

Rezultati testiranja rilpivirina bili su negativni u odsutnosti i prisutnosti sustava metaboličke aktivacije u Amesovom testu reverzne mutacije *in vitro* i testu klastogenosti na mišjem limfomu *in vitro*. Rilpivirin nije izazvao oštećenje kromosoma u mikronukleusnom testu *in vivo* u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena (E468)
povidon K30 (E1201)
polisorbat 20
celuloza, mikrokristalična, silicificirana (E460)

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete

laktoza hidrat
hipromeloza 2910 6 mPa.s (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3000
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od 75 ml od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim (PP) sigurnosnim zatvaračem za djecu i zaštitnom folijom. Jedna kutija sadrži jednu bocu s 30 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/736/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. studenoga 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

EDURANT 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 2,5 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 5,51 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju

Bijela do gotovo bijela, okrugla tableta promjera 6,5 mm s utisnutom oznakom „TMC” na jednoj strani i „PED” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

EDURANT je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg zaraženih virusom humane imunodeficiencije tipa 1 (HIV-1) koji nemaju poznatih mutacija povezanih s rezistencijom na skupinu nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI) i imaju virusno opterećenje $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kopija/ml (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U primjeni EDURANTA treba se rukovoditi nalazima testiranja genotipske rezistencije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV-infekcije.

Doziranje

Preporučena doza EDURANTA u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina temelji se na tjelesnoj težini (vidjeti Tablicu 1). EDURANT 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju smiju se davati samo pedijatrijskim bolesnicima tjelesne težine od najmanje 14 kg do manje od 25 kg. EDURANT se mora dispergirati u vodi i uzimati uz obrok (vidjeti dio 5.2).

Tablica 1: Preporučena doza EDURANTA u pedijatrijskih bolesnika

Tjelesna težina	Doza (jedanput na dan uz obrok)
≥ 14 kg i < 20 kg	12,5 mg jedanput na dan (pet tableta za oralnu suspenziju od 2,5 mg)
≥ 20 kg i < 25 kg	15 mg jedanput na dan (šest tableta za oralnu suspenziju od 2,5 mg)

Filmom obložene tablete

EDURANT je dostupan i u obliku tableta od 25 mg. EDURANT 25 mg filmom obložene tablete treba primjenjivati u pedijatrijskih i odraslih bolesnika tjelesne težine od najmanje 25 kg. Opažena je razlika

u bioraspoloživosti između doze od 1 x 25 mg filmom obložene tablete i doze od 10 x 2,5 mg tableta za oralnu suspenziju, stoga te doze nisu međusobno zamjenjive.

Propuštena doza

Ako je bolesnik propustio uzeti dozu EDURANTA unutar 12 sati od vremena kad je obično uzima, bolesnik mora što prije uzeti lijek uz obrok i nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu. Ako je bolesnik propustio uzeti dozu EDURANTA, a prošlo je više od 12 sati, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu, nego treba nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povraća unutar 4 sata od uzimanja lijeka, treba uzeti drugu dozu EDURANTA uz obrok. Ako bolesnik povraća, a prošlo je više od 4 sata od uzimanja lijeka, bolesnik ne treba uzeti drugu dozu EDURANTA do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu uzimanja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

EDURANT je ispitivan uglavnom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Nije potrebna prilagodba doze rilpivirina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bolesti bubrega, rilpivirin treba primjenjivati s oprezom. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bolesti bubrega, kombinacija rilpivirina s jakim inhibitorom CYP3A (npr. inhibitor proteaze HIV-a pojačan ritonavirovom) smije se primijeniti samo ako korist nadilazi rizik (vidjeti dio 5.2).

Liječenje rilpivirinom rezultiralo je ranim blagim porastom srednje vrijednosti razina kreatinina u serumu koja je ostala stabilna tijekom vremena te se nije smatrala klinički značajnom (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni EDURANTA u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Prilagodba doze EDURANTA nije potrebna u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. EDURANT treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. EDURANT nije bio ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), stoga se EDURANT ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost EDURANTA u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 14 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Trudnoća

Tijekom trudnoće bile su uočene niže izloženosti rilpivirinu, stoga se virusno opterećenje mora pažljivo nadzirati. Alternativno se može uzeti u obzir prijelaz na drugi antiretrovirusni režim (vidjeti dijelove 4.4, 4.6, 5.1 i 5.2).

Način primjene

EDURANT tablete za oralnu suspenziju **moraju se dispergirati u vodi i uzimati uz obrok** (vidjeti dio 5.2). Bolesnik ne smije žvakati niti progutati cijele EDURANT tablete za oralnu suspenziju. Radi lakše primjene suspenzija se može dodatno razrijediti sljedećim napitcima ili mekom hranom: vodom, mlijekom, sokom od naranče ili pireom od jabuke. Treba slijediti sljedeće upute:

- Staviti tablete u čašu, dodati 5 ml (1 žličicu) vode sobne temperature. Ne drobiti tablete.
- Lagano zavrtjeti čašu da se tablete dispergiraju. Suspenzija će se zamutiti.
- Odmah uzeti sav pripremljen lijek ili radi lakše primjene dodati još 5 ml (1 žličicu) vode ili nečega od sljedećeg: mlijeka, soka od naranče ili pirea od jabuke, koji su prije uporabe dosegli sobnu temperaturu. Zavrtjeti čašu i odmah uzeti sav lijek. Po potrebi se može koristiti žlica.
- Uvjeriti se da je bolesnik uzeo cijelu dozu i da u čaši nema preostalog lijeka; po potrebi dodati još 5 ml (1 žličicu) vode ili istog napitka (mlijeka, soka od naranče) odnosno pirea od jabuke, zavrtjeti čašu i odmah popiti.

Bolesnik mora odmah uzeti dozu lijeka. Ako je ne uzme odmah, suspenziju treba baciti i pripremiti novu dozu lijeka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

EDURANT se ne smije primjenjivati zajedno sa sljedećim lijekovima, jer može nastupiti značajno smanjenje koncentracije rilpivirina u plazmi (zbog indukcije enzima CYP3A ili povišenja želučanog pH), što može rezultirati gubitkom terapijskog učinka EDURANTA (vidjeti dio 4.5):

- antikonvulzivi karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin
- antimikobakterijski lijekovi rifampicin, rifapentin
- inhibitori protonske pumpe, kao što su omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- sistemski glukokortikoid deksametazon, osim kao liječenje jednokratnom dozom
- gospina trava (*Hypericum perforatum*).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Virološki neuspjeh i razvoj rezistencije

EDURANT nije ispitan u bolesnika kod kojih je bilo koje prethodno antiretrovirusno liječenje pokazalo virološki neuspjeh. Popis mutacija povezanih s rezistencijom na rilpivirin prikazan u dijelu 5.1 treba biti smjernica samo za primjenu EDURANTA u populaciji koja prethodno nije bila liječena.

U analizi objedinjenih podataka o djelotvornosti iz ispitivanja faze 3 TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE), provedenih u odraslih bolesnika tijekom 96 tjedana, bolesnici liječeni rilpivirinom s početnim virusnim opterećenjem $> 100\,000$ HIV-1 RNA kopija/ml imali su veći rizik od virološkog neuspjeha (18,2% uz rilpivirin u odnosu na 7,9% uz efavirenz) u usporedbi s bolesnicima koji su imali početno virusno opterećenje $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kopija/ml (5,7% uz rilpivirin u odnosu na 3,6% uz efavirenz). Veći rizik za virološki neuspjeh uočen je u bolesnika iz skupine koja je primala rilpivirin, tijekom prvih 48 tjedana ovih ispitivanja (vidjeti dio 5.1). Bolesnici s početnim virusnim opterećenjem $> 100\,000$ HIV-1 RNA kopija/ml koji su imali virološki neuspjeh pokazali su veću stopu rezistencije koja se pojavila uz liječenje na klasu nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NNRTI). Više je bolesnika koji su imali virološki neuspjeh uz rilpivirin razvilo rezistenciju povezanu s lamivudinom/emtricitabinom nego onih koji su imali virološki neuspjeh uz efavirenz (vidjeti dio 5.1).

Nalazi u adolescenata i pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju TMC278-C213 općenito su bili u skladu s tim podacima. U ispitivanju TMC278HTX2002 nije zabilježen nijedan virološki neuspjeh (za detalje vidjeti dio 5.1).

Samo bolesnici za koje je procijenjeno da se vjerojatno dobro pridržavaju režima antiretrovirusnog liječenja smiju biti liječeni rilpivirinom, budući da suboptimalno pridržavanje može dovesti do razvoja rezistencije i gubitka budućih mogućnosti liječenja.

Kao i kod drugih antiretrovirusnih lijekova, u primjeni rilpivirina treba se voditi testom rezistencije (vidjeti dio 5.1).

Kardiovaskularni učinci

Pri dozama višim od preporučenih (75 i 300 mg jedanput dnevno), rilpivirin je povezan s produljenjem QTc intervala na elektrokardiogramu (EKG) (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 5.2). Pri preporučenoj dozi od 25 mg jedanput dnevno EDURANT nije povezan s klinički značajnim učinkom na QTc. EDURANT treba primjenjivati s oprezom kad se daje istovremeno s lijekovima za koje se zna da nose rizik za nastanak *torsade de pointes*.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja CART-a može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Tipično se takve reakcije primijete unutar prvih tjedana ili mjeseci liječenja CART-om. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i upalu pluća prouzročenu s *Pneumocystis jirovecii*. Potrebno je provjeriti sve upalne simptome i po potrebi uvesti liječenje.

Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Trudnoća

EDURANT se smije uzimati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik. Niže izloženosti rilpivirinu bile su uočene kada se uzimalo 25 mg rilpivirina jedanput na dan tijekom trudnoće. U ispitivanjima faze 3, niže izloženosti rilpivirinu, slične onima viđenima tijekom trudnoće, bile su povezane s povećanim rizikom od virološkog neuspjeha, stoga je virusno opterećenje potrebno pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.6, 5.1 i 5.2). Alternativno se može uzeti u obzir prijelaz na drugi antiretrovirusni režim.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka EDURANT

EDURANT sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na izloženost rilpivirinu

Rilpivirin se primarno metabolizira putem citokroma P450 (CYP)3A. Tako lijekovi koji induciraju ili inhibiraju CYP3A mogu utjecati na klirens rilpivirina (vidjeti dio 5.2). Primijećeno je da istovremena primjena rilpivirina i lijekova koji induciraju CYP3A smanjuje koncentracije rilpivirina u plazmi, što može oslabiti terapijski učinak rilpivirina.

Primijećeno je da istovremena primjena rilpivirina i lijekova koji inhibiraju CYP3A povećava koncentracije rilpivirina u plazmi.

Istovremena primjena rilpivirina s lijekovima koji povećavaju želučani pH može rezultirati smanjenim koncentracijama rilpivirina u plazmi, što potencijalno može oslabiti terapijski učinak EDURANTA.

Lijekovi na koje utječe primjena rilpivirina

Rilpivirin u preporučenoj dozi najvjerojatnije neće imati klinički važan učinak na izloženost lijekovima koje metaboliziraju enzimi CYP-a.

Rilpivirin inhibira P-glikoprotein *in vitro* (IC_{50} je 9,2 μ M). U kliničkom ispitivanju, rilpivirin nije značajno utjecao na farmakokinetiku digoksina. Međutim, ne može se potpuno isključiti da rilpivirin može povećati izloženost drugim lijekovima koje transportira P-glikoprotein, a koji su osjetljiviji na intestinalnu P-gp inhibiciju, npr. dabigatraneteksilat.

Rilpivirin je *in vitro* inhibitor transportera MATE-2K s $IC_{50} < 2,7$ nM. Kliničke implikacije ovog nalaza trenutno nisu poznate.

Potvrđene i teoretske interakcije s odabranim antiretrovirusnim i neantiretrovirusnim lijekovima navedene su u Tablici 2.

Tablica interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Interakcije između rilpivirina i istovremeno primijenjenih lijekova navedene su u Tablici 2 (povećanje je prikazano kao „↑”, smanjenje kao „↓”, bez promjene kao „↔”, nije primjenjivo kao „NP”, a interval pouzdanosti kao „CI”).

Tablica 2: INTERAKCIJE I PREPORUČENE DOZE S DRUGIM LIJEKOVIMA

Tablica 2: INTERAKCIJE I PREPORUKE VEZANE DOZE S DRUGIM LIEKOVIMA		
Lijekovi prema terapijskim skupinama	Interakcija Geometrijska sredina promjene (%)	Preporuke vezane uz istovremenu primjenu
ANTIINFJEKTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
<i>Nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI / N[t]RTI) HIV-a</i>		
Didanozin*# 400 mg jedanput dnevno	didanozin AUC ↑ 12% didanozin C _{min} NP didanozin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna. Didanozin treba primijeniti najmanje dva sata prije ili najmanje četiri sata poslije rilpivirina.
Tenofovirdizoproksil *# 245 mg jedanput dnevno	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.
Ostali NRTI-ji (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin i zidovudin)	Nije ispitano. Ne očekuju se klinički važne interakcije lijekova.	Prilagodba doze nije potrebna.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) HIV-a</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Nije ispitano.	Ne preporučuje se istovremena primjena rilpivirina s drugim NNRTI-jima.
<i>Inhibitori proteaze (IP) HIV-a – uz istovremenu primjenu niske doze ritonavira</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg jedanput dnevno	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% (inhibicija enzima CYP3A)	Istovremena primjena rilpivirina s inhibitorima proteaze pojačanima ritonavijem uzrokuje povećanje koncentracije rilpivirina u plazmi, ali prilagodba doze nije potrebna.
Lopinavir/ritonavir (meke želatinozne kapsule)*# 400/100 mg dvaput dnevno	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52% rilpivirin C _{min} ↑ 74% rilpivirin C _{max} ↑ 29% (inhibicija enzima CYP3A)	
Drugi pojačani inhibitori proteaze (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Nije ispitano.	
<i>Inhibitori proteaze (IP) HIV-a – bez istovremene primjene niske doze ritonavira</i>		
Nepojačani inhibitori proteaze (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost rilpivirinu. (inhibicija enzima CYP3A)	Prilagodba doze nije potrebna.

Antagonisti receptora CCR5		
Maravirok	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički važna interakcija lijekova.	Prilagodba doze nije potrebna.
Inhibitori prijenosa lanca integraze HIV-a		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.
Ostali antivirotici		
Ribavirin	Nije ispitano. Ne očekuje se klinički važna interakcija lijekova	Prilagodba doze nije potrebna.
Simeprevir*	simprevir AUC ↔ simprevir C _{min} ↔ simprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25% rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.
OSTALI LIJEKOVI		
ANTIEPILEPTICI		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Nije ispitano. Očekuju se značajna sniženja koncentracije rilpivirina u plazmi. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ovim antikonvulzivima, jer njihova istovremena primjena može dovesti do gubitka terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
AZOLNI ANTIMIKOTICI		
Ketokonazol* [#] 400 mg jedanput dnevno	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (indukcija CYP3A zbog visoke doze rilpivirina u ispitivanju) rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C _{min} ↑ 76% rilpivirin C _{max} ↑ 30% (inhibicija enzima CYP3A)	Prilagodba doze nije potrebna, kad se rilpivirin primjenjuje u preporučenim dozama jedanput dnevno istovremeno s ketokonazolom.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Nije ispitano. Istovremena primjena EDURANTA s azolskim antimikoticima može prouzročiti povećanje koncentracije rilpivirina u plazmi. (inhibicija enzima CYP3A)	Prilagodba doze nije potrebna.
PRIPRAVCI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA		
Rifampicin* [#] 600 mg jedanput dnevno	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NP rifampicin C _{max} ↔ 25-dezacetil-rifampicin AUC ↓ 9% 25-dezacetil-rifampicin C _{min} NP 25-dezacetil-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80% rilpivirin C _{min} ↓ 89% rilpivirin C _{max} ↓ 69% (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s rifampicinom, jer će istovremena primjena vjerojatno rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).

Rifapentin	Nije ispitano. Očekuju se značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s rifapentinom jer će istovremena primjena vjerojatno rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
MAKROLIDNI ANTIBIOTICI		
Klaritromicin Eritromicin	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost rilpivirinu. (inhibicija enzima CYP3A)	Kad je to moguće, treba razmotriti alternativu kao što je azitromicin.
GLUKOKORTIKOIDI		
Deksametazon (za sistemsku primjenu, osim za primjenu jedne doze)	Nije ispitano. Očekuju se smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi ovisna o dozi. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s deksametazonom za sistemsku primjenu (osim kao jednostruke doze), jer istovremena primjena može rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3). Potrebno je razmotriti alternative, osobito za dugotrajnu primjenu.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Omeprazol*# 20 mg jedanput dnevno	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C _{min} NP omeprazol C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↓ 40% rilpivirin C _{min} ↓ 33% rilpivirin C _{max} ↓ 40% (smanjena apsorpcija zbog povišenog želučanog pH)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s inhibitorima protonske pumpe, jer će istovremena primjena vjerojatno rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Nije ispitano. Očekuju se značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi. (smanjena apsorpcija zbog povišenog želučanog pH)	
ANTAGONISTI H ₂ -RECEPTORA		
Famotidin*# jedna doza od 40 mg uzeta 12 sati prije rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 9% rilpivirin C _{min} NP rilpivirin C _{max} ↔	Kombinaciju rilpivirina i antagonista H ₂ -receptora treba primjenjivati s posebnim oprezom. Smiju se primjenjivati samo antagonisti H ₂ -receptora koji se mogu dozirati jedanput dnevno. Mora se primjenjivati strogi raspored doziranja, uz uzimanje antagonista H ₂ -receptora najmanje 12 sati prije ili najmanje 4 sata nakon rilpivirina.
Famotidin*# jedna doza od 40 mg uzeta 2 sata prije rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 76% rilpivirin C _{min} NP rilpivirin C _{max} ↓ 85% (smanjena apsorpcija zbog povišenog želučanog pH)	
Famotidin*# jedna doza od 40 mg uzeta 4 sata nakon rilpivirina	rilpivirin AUC ↑ 13% rilpivirin C _{min} NP rilpivirin C _{max} ↑ 21%	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nije ispitano. (smanjena apsorpcija zbog povišenog želučanog pH)	
ANTACIDI		
Antacidi (npr. aluminijev ili magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Nije ispitano. Očekuju se značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi. (smanjena apsorpcija zbog povišenog želučanog pH)	Kombinaciju rilpivirina i antacida treba primjenjivati s posebnim oprezom. Antacidi se smiju primijeniti najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata poslije rilpivirina.

OPIJATNI ANALGETICI		
Metadon* 60-100 mg jedanput dnevno, individualizirana doza	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 22% R(-) metadon C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na temelju kontrola iz prethodnih ispitivanja	Kad se započinje primjena metadona istovremeno s rilpivirinom, nije potrebna prilagodba doze. Međutim, preporučuje se kliničko praćenje, jer u nekih bolesnika može biti potrebno prilagoditi terapiju održavanja metadonom.
ANTIARITMICI		
Digoksin*	digoksin AUC ↔ digoksin C _{min} NP digoksin C _{max} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
ANTIKOAGULANSI		
Dabigatraneteksilat	Nije ispitano. Ne može se isključiti rizik za povećanja koncentracije dabigatrana u plazmi. (inhibicija crijevnog P-gp)	Kombinaciju rilpivirina i dabigatraneteksilata treba primjenjivati s oprezom.
ANTIDIJABETICI		
Metformin* jedna doza od 850 mg	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NP metformin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitano. Očekuju se značajna smanjenja koncentracije rilpivirina u plazmi. (indukcija enzima CYP3A)	Rilpivirin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s pripravcima koji sadrže gospinu travu, jer istovremena primjena može rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (vidjeti dio 4.3).
ANALGETICI		
Paracetamol*# jedna doza od 500 mg	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NP paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26% rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol* 0,035 mg jedanput dnevno Noretindron* 1 mg jedanput dnevno	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17% noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na temelju povijesnih kontrola	Prilagodba doze nije potrebna.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Atorvastatin*# 40 mg jedanput dnevno	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15% atorvastatin C _{max} ↑ 35% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9%	Prilagodba doze nije potrebna.
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# jedna doza od 50 mg	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NP sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagodba doze nije potrebna.

Vardenafil Tadalafil	Nije ispitano.	Prilagodba doze nije potrebna.
-------------------------	----------------	--------------------------------

- * Interakcija rilpivirina i ovog lijeka ispitana je u kliničkom ispitivanju. Sve druge prikazane interakcije su predviđene.
- # Ovo ispitivanje interakcija provedeno je s dozom rilpivirina većom od preporučenih doza zbog procjene maksimalnog učinka na istovremeno primijenjeni lijek. Preporuke za doziranje vrijede za preporučenu dozu rilpivirina jedanput dnevno.
- † Ovo ispitivanje interakcije provedeno je s dozom rilpivirina višom od preporučenih doza.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Dostupni su ograničeni podaci o mogućnosti farmakodinamičke interakcije rilpivirina i lijekova koji produljuju QTc interval na EKG-u. U ispitivanju u zdravih ispitanika pokazalo se da doze rilpivirina iznad preporučenih (75 mg jedanput dnevno i 300 mg jedanput dnevno) produljuju QTc interval na EKG-u (vidjeti dio 5.1). EDURANT treba primjenjivati s oprezom kad se istovremeno primjenjuje s lijekom s poznatim rizikom za nastanak *torsade de pointes*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerena količina podataka u trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost rilpivirina (vidjeti dijelove 4.4, 5.1 i 5.2). Niže izloženosti rilpivirinu bile su uočene tijekom trudnoće, stoga je virusno opterećenje potrebno pažljivo nadzirati.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Uporaba rilpivirina tijekom trudnoće može se razmotriti, ukoliko je potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rilpivirin u majčino mlijeko u ljudi. Rilpivirin se izlučuje u mlijeko štakora. Zbog mogućnosti nuspojava u dojene novorođenčadi, majkama treba savjetovati da ne doje ako primaju rilpivirin.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku rilpivirina na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi klinički važni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

EDURANT ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u nekih bolesnika koji su uzimali EDURANT zabilježeni su umor, omaglica i somnolencija, što treba uzeti u obzir kad se procjenjuje sposobnost bolesnika da upravlja vozilima i radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom programa kliničkog razvoja (1368 bolesnika u kontroliranim ispitivanjima faze 3 TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE)), 55,7% ispitanika doživjelo je najmanje jednu nuspojavu (vidjeti dio 5.1). Najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 2\%$) koje su bile najmanje umjerenog intenziteta bile su depresija (4,1%), glavobolja (3,5%), nesanica (3,5%), osip (2,3%) i bol u abdomenu

(2,0%). Najčešće ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem bile su prijavljene u 7 (1,0%) bolesnika koju su primali rilpivirin. Medijan trajanja izloženosti bolesnika iznosio je 104,3 tjedana u skupini koja je primala rilpivirin odnosno 104,1 tjedan u skupini koja je primala efavirenz. Većina nuspojava pojavila se tijekom prvih 48 tjedana liječenja.

Odabrani klinički laboratorijski poremećaji (3. ili 4. stupnja) koji su nastali tijekom liječenja i smatrani su nuspojavama, prijavljeni u bolesnika liječenih EDURANTOM bili su povišena amilaza gušterače (3,8%), povišen AST (2,3%), povišen ALT (1,6%), povišen LDL kolesterol (natašte, 1,5%), sniženi leukociti (1,2%), povišena lipaza (0,9%), povišen bilirubin (0,7%), povišeni trigliceridi (natašte, 0,6%), snižen hemoglobin (0,1%), snižen broj trombocita (0,1%), i povišen ukupan kolesterol (natašte, 0,1%).

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave zabilježene u odraslih bolesnika liječenih rilpivirinom sažete su u Tablici 3. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema učestalosti.

Tablica 3: Nuspojave zabilježene u odraslih bolesnika zaraženih s HIV-1 koji prije nisu primali antiretrovirusnu terapiju, liječenih rilpivirinom (objedinjeni podaci iz 96. tjedna analize iz ispitivanja faze 3 ECHO i THRIVE) N = 686

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave (Rilpivirin + BR)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	snižen broj bijelih krvnih stanica snižen hemoglobin snižen broj trombocita
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	sindrom imunološke reaktivacije
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišen ukupni kolesterol (natašte) povišen LDL kolesterol (natašte)
	često	smanjen apetit povišeni trigliceridi (natašte)
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	nesanica
	često	neuobičajeni snovi depresija poremećaji spavanja depresivno raspoloženje
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja omaglica
	često	somnolencija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina povišena pankreasna amilaza
	često	bol u trbuhu povraćanje povišena lipaza osjećaj nelagode u trbuhu suha usta
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	povišene transaminaze
	često	povišen bilirubin
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor

BR = osnovno liječenje

N = broj ispitanika

Laboratorijski poremećaji

Kod skupine ispitanika liječenih rilpivirinom u analizi 96. tjedna ispitivanja ECHO i THRIVE faze 3, srednja promjena ukupnog kolesterola (natašte) u odnosu na početnu vrijednost bila je 5 mg/dl, HDL kolesterola (natašte) 4 mg/dl, LDL kolesterola (natašte) 1 mg/dl, a triglicerida (natašte) -7 mg/dl.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 12 do manje od 18 godina)

Kohorta 1 u ispitivanju TMC278-C213

Sigurnost je procijenjena na temelju analize u 48. tjednu otvorenog ispitivanja faze 2 s jednom skupinom ispitanika (TMC278-C213, kohorta 1), u kojem je 36 adolescentnih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, tjelesne težine od najmanje 32 kg, primalo rilpivirin (25 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja izloženosti za bolesnike bio je 63,5 tjedana. Nije bilo bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava. Nisu zabilježene nove nuspojave u usporedbi s onim viđenim u odraslih.

Većina nuspojava bila je stupnja 1 ili 2. Najčešće nuspojave prijavljene u kohorti 1 ispitivanja TMC278-C213 (svih stupnjeva, veće ili jednake 10%) bile su glavobolja (19,4%), depresija (19,4%), somnolencija (13,9%), i mučnina (11,1%). Nije bilo prijavljenih odstupanja u laboratorijskim nalazima za AST/ALT stupnja 3-4 niti nuspojava povišenja transaminaza stupnja 3-4.

Prema analizama provedenima u 240. tjednu ispitivanja TMC278-C213 (kohorta 1), u adolescenata nisu zabilježena nova sigurnosna pitanja.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do manje od 12 godina)

Kohorta 2 u ispitivanju TMC278-C213

Kohorta 2 u otvorenom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom ispitanika (TMC278-C213) dizajnirana je kako bi se ocijenila sigurnost rilpivirina u dozama prilagođenima tjelesnoj težini od 12,5 mg, 15 mg i 25 mg jedanput dnevno u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima (u dobi od 6 do manje od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 17 kg) (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja izloženosti bolesnika obuhvaćenih analizom u 48. tjednu (uključujući produžetak ispitivanja nakon 48. tjedna) iznosio je 69,5 (raspon 35 – 218) tjedana.

Sve su nuspojave bile blage ili umjerene težine. Nuspojave prijavljene u najmanje 2 sudionika, neovisno o težini, bile su smanjen apetit (3/18; 16,7%), povraćanje (2/18; 11,1%), povišen ALT (2/18; 11,1%), povišen AST (2/18; 11,1%) i osip (2/18; 11,1%). Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nuspojava. Nisu zabilježene nove nuspojave u odnosu na one opažene u odraslih.

TMC278HTX2002

Otvoreno ispitivanje faze 2 s jednom skupinom ispitanika, TMC278HTX2002, dizajnirano je kako bi se ocijenila sigurnost rilpivirina u dozama prilagođenima tjelesnoj težini od 12,5 mg, 15 mg i 25 mg jedanput dnevno u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 (u dobi od 2 do manje od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg) koji su postigli virološku supresiju (vidjeti dio 5.1). Medijan trajanja izloženosti bolesnika obuhvaćenih analizom u 48. tjednu iznosio je 48,4 (raspon 47 – 52) tjedna.

Sve su nuspojave bile blage ili umjerene težine. Nuspojave prijavljene u najmanje 2 sudionika, neovisno o težini, bile su povraćanje (4/26; 15,4%), bol u abdomenu (3/26; 11,5%), mučnina (2/26; 7,7%), povišen ALT (3/26; 11,5%), povišen AST (2/26; 7,7%) i smanjen apetit (2/26; 7,7%). Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nuspojava. Nisu zabilježene nove nuspojave u odnosu na one opažene u odraslih.

Sigurnost i djelotvornost rilpivirina u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 14 kg nisu utvrđene.

Druge posebne populacije

Bolesnici istovremeno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili C

U bolesnika istovremeno zaraženih virusom hepatitisa B ili C koji primaju rilpivirin, incidencija povišenja jetrenih enzima bila je veća nego u bolesnika koji su primali rilpivirin i nisu bili istovremeno zaraženi tim virusima. Isto je primijećeno u skupini koja je primala efavirenz. Farmakokinetička izloženost rilpivirinu u bolesnika s istovremenom infekcijom bila je usporediva s onom u bolesnika bez istovremene infekcije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifični antidot za predoziranje EDURANTOM. Iskustvo predoziranja rilpivirinom u ljudi je ograničeno. Simptomi predoziranja mogu uključivati glavobolju, mučninu, omaglicu i/ili abnormalne snove. Liječenje predoziranja rilpivirinom sastoji se od općih potpornih mjera koje uključuju nadzor vitalnih znakova i EKG-a (QT interval), kao i praćenje kliničkog stanja bolesnika. Daljnje zbrinjavanje treba provoditi sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji. Budući da je rilpivirin u visokom postotku vezan za proteine plazme, dijalizom se najvjerojatnije neće ukloniti značajna količina djelatne tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AG05.

Mehanizam djelovanja

Rilpivirin je diarilpirimidinski nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NNRTI) virusa HIV-1. Aktivnost rilpivirina posredovana je nekompetitivnom inhibicijom reverzne transkriptaze virusa HIV-1 (RT). Rilpivirin ne inhibira ljudske stanične DNK polimeraze α , β i γ .

Antivirusno djelovanje *in vitro*

Rilpivirin je pokazao aktivnost na laboratorijske sojeve divljeg tipa HIV-1 u akutno zaraženoj liniji T-stanica uz medijan vrijednosti EC₅₀ za HIV-1/IIIB od 0,73 nM (0,27 ng/ml). Premda je rilpivirin pokazao ograničeno *in vitro* djelovanje na virus HIV-2 uz vrijednosti EC₅₀ u rasponu od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml), ne preporučuje se liječenje HIV-2 infekcije rilpivirinom obzirom da nema kliničkih podataka.

Rilpivirin je također pokazao antivirusnu aktivnost protiv širokog panela primarnih izolata virusa HIV-1 iz skupine M (podtipovi A, B, C, D, F, G, H) uz EC_{50} vrijednosti u rasponu od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) i skupine O uz vrijednosti EC_{50} u rasponu od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml).

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Sojevi rezistentni na rilpivirin selektirani su u staničnoj kulturi počevši od divljeg tipa HIV-1 različitog porijekla i podtipova, kao i HIV-1 rezistentnog na NNRTI. Najčešće primijećene mutacije povezane s rezistencijom koje su se pojavile uključivale su L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

Rezistencija na rilpivirin bila je utvrđena kao promjena EC_{50} vrijednosti (engl. *fold change*, FC) iznad biološke granične vrijednosti (engl. *biological cut-off*, BCO) ispitivanja.

U odraslih ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni

Kod analize rezistencije, primijenjena je šira definicija virološkog neuspjeha nego u primarnoj analizi djelotvornosti. U 48. tjednu analize rezistencije na objedinjenim podacima iz ispitivanja faze 3, za 62 (od ukupno 72) slučaja virološkog neuspjeha u skupini koja je primala rilpivirin postojali su podaci o rezistenciji na početku i u vrijeme neuspjeha. U ovoj analizi, mutacije povezane s rezistencijom (engl. *resistance-associated mutations*, RAM) na NNRTI koje su se razvile u najmanje 2 virološka neuspjeha bile su: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. U ispitivanjima prisutnost mutacija V90I i V189I na početku nije utjecala na odgovor. Do supstitucije E138K došlo je najčešće tijekom liječenja rilpivirinom, obično u kombinaciji s M184I supstitucijom. U analizi iz 48. tjedna, 31 od 62 viroloških neuspjeha rilpivirina imalo je istovremene mutacije povezane s rezistencijom na NNRTI i NRTI; 17 od navedenih 31 imalo je kombinaciju E138K i M184I. Najčešće mutacije bile su iste kod analiza u 48. i 96. tjednu.

U analizi objedinjenih podataka o rezistenciji iz 96. tjedna, tijekom drugih 48 tjedana uočene su niže stope virološkog neuspjeha u odnosu na prvih 48 tjedana liječenja. Kod analize od 48. do 96. tjedna, pojavilo se 24 (3,5%) i 14 (2,1%) dodatnih viroloških neuspjeha u skupini ispitanika liječenih rilpivirinom odnosno efavirenzom. Među tim virološkim neuspjesima, 9 od 24 odnosno 4 od 14 dogodilo se u ispitanika s početnim virusnim opterećenjem $< 100\,000$ kopija/ml.

U pedijatrijskih ispitanika u dobi od 12 do manje od 18 godina koji prethodno nisu bili liječeni

U analizi podataka o rezistenciji iz 240. tjedna u kohorti 1 ispitivanja TMC278-C213, mutacije povezane s rezistencijom (RAM) na rilpivirin uočene su u 46,7% (7/15) ispitanika s virološkim neuspjehom i genotipskim podacima u razdoblju nakon početka ispitivanja. Svi ispitanici s mutacijama povezanim s rezistencijom na rilpivirin također su imali barem 1 NRTI RAM nastao tijekom liječenja u trenutku posljednjeg prikupljanja podataka nakon početka ispitivanja s genotipskim podacima.

U pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do manje od 12 godina koji prethodno nisu bili liječeni

U završnoj analizi podataka o rezistenciji u kohorti 2 ispitivanja TMC278-C213, mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin (RAM) opažene su u 83,3% (5/6) ispitanika za koje su bili dostupni genotipski podaci nakon početka ispitivanja. U 2/6 slučajeva RAM-ovi su se razvili u prvih 48 tjedana, a 4 ispitanika s mutacijama povezanim s rezistencijom na rilpivirin također su imala barem 1 RAM na NRTI nastao tijekom liječenja u trenutku posljednjeg prikupljanja podataka nakon početka ispitivanja s genotipskim podacima.

U pedijatrijskih ispitanika u dobi od 2 do manje od 12 godina koji su postigli virološku supresiju

U ispitivanju TMC278HTX2002 nijedan ispitanik nije doživio virološki neuspjeh, a nije opažena ni rezistencija nastala tijekom liječenja.

Razmatrajući sve dostupne podatke *in vitro* i *in vivo* za ispitanike koji prethodno nisu bili liječeni, na djelovanje rilpivirina mogu utjecati sljedeće mutacije povezane s rezistencijom kad su prisutne na

početku: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I i M230L. Ove mutacije povezane s rezistencijom na rilpivirin trebaju služiti samo kao smjernice u primjeni EDURANTA u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. Ove, s rezistencijom povezane mutacije izvedene su iz *in vivo* podataka samo onih ispitanika koji prethodno nisu bili liječeni, stoga se ne mogu koristiti za predviđanje djelovanja rilpivirina u ispitanika u kojih je liječenje antiretrovirusnim lijekovima bilo virološki neuspješno.

Kao i kod drugih antiretrovirusnih lijekova, u primjeni EDURANTA treba se rukovoditi nalazima testa rezistencije.

Križna rezistencija

Virus s ciljanom mutacijom za NNRTI

U panelu od 67 rekombinantnih laboratorijskih sojeva virusa HIV-1 s jednom mutacijom povezanom s rezistencijom na položajima na reverznoj transkriptazi (RT) povezanim s rezistencijom na NNRTI, uključujući najčešće prisutne K103N i Y181C, rilpivirin je pokazao antivirusnu aktivnost na 64 (96%) ovih sojeva. Pojedinačne mutacije povezane s rezistencijom i gubitkom osjetljivosti na rilpivirin bile su: K101P, Y181I i Y181V. Supstitucija K103N sama po sebi nije dovela do gubitka osjetljivosti na rilpivirin, ali je kombinacija K103N i L100I dovela do 7-strukog gubitka osjetljivosti na rilpivirin.

Rekombinantni klinički izolati

Osjetljivost na rilpivirin ($FC \leq BCO$) zadržala se u 62% od 4 786 rekombinantnih kliničkih izolata virusa HIV-1 rezistentnih na efavirenz i/ili nevirapin.

Odrasli bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni

U analizi objedinjenih podataka o rezistenciji u 96. tjednu iz ispitivanja faze 3 (ECHO i THRIVE), kod 42 od 86 ispitanika s virološkim neuspjehom na rilpivirin, pojavila se rezistencija na rilpivirin (genotipska analiza). U ovih bolesnika, zabilježena je slijedeća fenotipska križna rezistencija na druge NNRTI: etravirin 32/42, efavirenz 30/42 i nevirapin 16/42. U bolesnika s početnim virusnim opterećenjem $< 100\,000$ kopija/ml, 9 od 27 bolesnika s virološkim neuspjehom na rilpivirin, tijekom liječenja pojavila se rezistencija na rilpivirin (genotipska analiza), uz sljedeću učestalost fenotipske križne rezistencije: etravirin 4/9, efavirenz 3/9 i nevirapin 1/9.

Učinci na elektrokardiogram

Učinak rilpivirina u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput dnevno na QTcF interval procijenjen je u randomiziranom križnom ispitivanju kontroliranom placebom i djelatnom tvari (moksifloksacin 400 mg jedanput dnevno) u 60 zdravih odraslih ispitanika, uz 13 mjerenja tijekom 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže. EDURANT u preporučenoj dozi od 25 mg jedanput dnevno nije povezan s klinički značajnim učinkom na QTc.

Kad su u zdravih odraslih ispitanika ispitivane doze rilpivirina više od preporučenih, 75 mg jedanput dnevno odnosno 300 mg jedanput dnevno, maksimalne srednje vremenski usklađene (95% gornja granica pouzdanosti) razlike u QTcF intervalu u odnosu na placebo nakon početne korekcije bile su 10,7 (15,3) odnosno 23,3 (28,4) ms. U stanju dinamičke ravnoteže, primjena rilpivirina u dozi od 75 mg jedanput dnevno odnosno 300 mg jedanput dnevno rezultirala je srednjim C_{max} od približno 2,6 puta odnosno 6,7 puta većim od srednje vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže primijećene uz preporučenu dozu rilpivirina od 25 mg jedanput dnevno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasla populacija

Odrasli ispitanici koji prethodno nisu bili liječeni

Dokaz djelotvornosti rilpivirina temelji se na analizi podataka iz 96. tjedna dvaju randomiziranih, dvostruko slijepih ispitivanja s aktivnom kontrolom faze 3, TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE). Ispitivanja su imala identičan dizajn, uz izuzetak osnovnog liječenja (engl. *background*

regimen, BR). Stopa virološkog odgovora [potvrđeno nemjerljivo virusno opterećenje (< 50 HIV-1 RNA kopija/ml)] procijenjena je u 96. tjednu analize djelotvornosti u bolesnika koji su primali rilpivirin u dozi od 25 mg jedanput dnevno uz osnovno liječenje, u usporedbi s bolesnicima koji su primali efavirenz u dozi od 600 mg jedanput dnevno uz osnovno liječenje. U oba se ispitivanja opazila slična djelotvornost rilpivirina čime se pokazala njegova neinferiornost u odnosu na efavirenz.

Uključeni su bili bolesnici zaraženi virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, imali su u plazmi HIV-1 RNA $\geq 5\,000$ kopija/ml i bili su probirani prema osjetljivosti na N(t)RTI-je te odsutnosti mutacija povezanih sa specifičnom rezistencijom na NNRTI. U ispitivanju ECHO, osnovno liječenje bilo je fiksirano na N(t)RTI-je, tenofoviridizoproksilfumarat plus emtricitabin. U ispitivanju THRIVE, osnovno liječenje sastojalo se od 2 N(t)RTI-ja po izboru ispitivača: tenofoviridizoproksilfumarat plus emtricitabin ili zidovudin plus lamivudin ili abakavir plus lamivudin. U ispitivanju ECHO, randomizacija je bila stratificirana prema virusnom opterećenju na probiru. U ispitivanju THRIVE, randomizacija je bila stratificirana prema virusnom opterećenju na probiru i osnovnom režimu N(t)RTI-ja.

Ova je analiza uključila 690 bolesnika iz ispitivanja ECHO i 678 bolesnika iz ispitivanja THRIVE koji su završili 96 tjedana liječenja ili su ga prekinuli ranije.

U analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja ECHO i THRIVE, demografske i početne značajke bile su ravnomjerno raspoređene između skupine koja je primala rilpivirin i skupine koja je primala efavirenz. Tablica 4 pokazuje odabrane početne značajke bolesti u bolesnika u skupini koja je primala rilpivirin i skupini koja je primala efavirenz.

Tablica 4: Početne značajke bolesti u odraslih ispitanika zaraženih s HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, u ispitivanjima ECHO i THRIVE (analiza objedinjenih podataka)

	Objedinjeni podaci iz ispitivanja ECHO i THRIVE	
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
Početne značajke bolesti		
Medijan početne HIV-1 RNA u plazmi (raspon) log ₁₀ kopija/ml	5,0 (2 – 7)	5,0 (3 – 7)
Medijan početnog broja stanica CD4+ (raspon), x 10 ⁶ stanica/l	249 (1 – 888)	260 (1 – 1137)
Postotak ispitanika s: istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B/C	7,3%	9,5%
Postotak bolesnika na sljedećim osnovnim režimima:		
tenofoviridizoproksilfumarat plus emtricitabin	80,2%	80,1%
zidovudin plus lamivudin	14,7%	15,1%
abakavir plus lamivudin	5,1%	4,8%

BR = osnovno liječenje

Tablica 5 pokazuje rezultate analize djelotvornosti u 48. i 96. tjednu u bolesnika liječenih rilpivirinom i bolesnika liječenih efavirenzom na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja ECHO i THRIVE. Stopa odgovora (potvrđeno nemjerljivo virusno opterećenje < 50 HIV-1 RNA kopija/ml) u 96. tjednu bila je usporediva između skupine liječene rilpivirinom i skupine liječene efavirenzom. U 96. tjednu incidencija virološkog neuspjeha bila je viša u skupini liječenoj rilpivirinom nego u skupini liječenoj efavirenzom; međutim većina viroloških neuspjeha pojavila se tijekom prvih 48 tjedana liječenja. Zbog nuspojava, u 96. tjednu, bilo je više prekida liječenja u skupini liječenoj efavirenzom nego u skupini liječenoj rilpivirinom. Do većine navedenih prekida došlo je tijekom prvih 48 tjedana liječenja.

Tablica 5: Virološki ishod u odraslih ispitanika u ispitivanjima ECHO i THRIVE (analiza objedinjenih podataka u 48. tjednu (primarna) i 96. tjednu; ITT-TLOVR*)

	<i>Ishod analize u 48. tjednu</i>			<i>Ishod analize u 96. tjednu</i>		
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Opažena razlika (95% CI)[±]	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Opažena razlika (95% CI)[±]
Odgovor (potvrđeni < 50 HIV-1 RNA kopija/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)
Izostanak odgovora						
Virološki neuspjeh [†]						
Ukupno	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	NO	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	NO
≤ 100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	NO	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	NO
> 100 000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	NO	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	NO
Smrt	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	NO	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	NO
Prekid liječenja zbog nuspojave	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	NO	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	NO
Prekid liječenja zbog nekog drugog razloga a ne nuspojave [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	NO	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	NO
Odgovor prema potkategoriji						
Prema osnovnom liječenju NRTI-jem						
Tenofovir/emtricitab in	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)
Prema početnom virusnom opterećenju (kopije/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)
Prema početnom broju CD4 (× 10⁶ stanica/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR = osnovno liječenje; CI = interval pouzdanosti; N = broj ispitanika u terapijskoj skupini; NO = nije određeno.

* Vrijeme do gubitka virološkog odgovora u populaciji s namjerom liječenja.

[±] Temeljeno na normalnoj aproksimaciji.

[§] Ispitanici u kojih se postigao virološki odgovor (dva uzastopna virusna opterećenja < 50 kopija/ml) i održao se do 48./96. tjedna.

[#] Predviđena razlika u stopama odgovora (95% CI) za analizu u 48. tjednu: 1,6% (-2,2%; 5,3%) i za analizu u 96. tjednu: -0,4% (-4,6%; 3,8%); p-vrijednost < 0,0001 (neinferiornost uz marginu od 12%) prema modelu logističke regresije, uključujući stratifikacijske čimbenike i ispitivanje.

[†] Virološki neuspjeh u analizi objedinjenih podataka: uključuje ispitanike s povratom virusnog opterećenja (potvrđeno virusno opterećenje ≥ 50 kopija/ml nakon postignutog odgovora) ili one u kojih se nikad nije postigla supresija (nije bilo potvrđeno virusno opterećenje < 50 kopija/ml, nastavili su ili prekinuli liječenje zbog izostanka ili gubitka djelotvornosti).

[¶] Npr. izgubljeni iz praćenja, nepridržavanje terapije, povlačenje pristanka.

U analizi objedinjenih podataka u 96. tjednu ispitivanja ECHO i THRIVE, srednja promjena broja stanica CD4+ u odnosu na početne vrijednosti iznosila je $+228 \times 10^6$ stanica/l u skupini koja je primala rilpivirin i $+219 \times 10^6$ stanica/l u skupini koja je primala efavirenz [procijenjena terapijska razlika (95% CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Na temelju analize objedinjenih podataka 96. tjedna, ishod rezistencije u bolesnika s protokolom definiranim virološkim neuspjehom i spareni genotipovi (početni i neuspjeh) prikazani su u Tablici 6.

**Tablica 6: Ishod rezistencije prema osnovnom NRTI režimu
(analiza objedinjenih podataka iz ispitivanja ECHO i THRIVE u 96. tjednu)**

	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	svi*
Liječeni rilpivirinom				
Rezistencija [#] na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Rezistencija na rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Liječeni efavirenzom				
Rezistencija na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Rezistencija na efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Broj bolesnika s virološkim neuspjehom i sparenim genotipom (početni i neuspjeh) iznosio je 71 uz tenofovir/emtricitabin, 11 uz zidovudin/lamivudin i 4 uz abakavir/lamivudin u skupini koja je primala rilpivirin te 30 uz tenofovir/emtricitabin, 10 uz zidovudin/lamivudin i 2 uz abakavir/lamivudin u skupini koja je primala efavirenz.

[#] Rezistencija je bila definirana kao pojava bilo kakve mutacije povezane s rezistencijom kod neuspjeha.

U bolesnika u kojih terapija rilpivirinom nije bila uspješna i koji su razvili rezistenciju na rilpivirin općenito je opažena križna rezistencija na druge odobrene NNRTI-jeve (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Ispitivanje TMC278-C204, bilo je randomizirano ispitivanje faze 2b s aktivnom kontrolom, provedeno je u odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima i sastojalo se od dva dijela: početnog djelomično slijepog dijela utvrđivanja doze [(rilpivirin) slijepe doze] do 96. tjedna, nakon kojeg je uslijedio dugotrajni dio ispitivanja otvorenog tipa. U dijelu ispitivanja otvorenog tipa, svi bolesnici prvobitno randomizirani na jednu od tri doze rilpivirina bili su liječeni rilpivirinom u dozi od 25 mg jedanput dnevno uz osnovni režim, nakon što je odabrana doza za ispitivanja faze 3. Bolesnici u kontrolnoj skupini primali su efavirenz u dozi od 600 mg jedanput dnevno uz osnovni režim u oba dijela ispitivanja. Osnovni režim sastojao se od 2 N(t)RTI-ja prema izboru ispitivača: zidovudin plus lamivudin ili tenofoviridizoproksilfumarat plus emtricitabin.

Ispitivanje TMC278-C204 uključilo je 368 odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni i imali su u plazmi HIV-1 RNA $\geq 5\,000$ kopija/ml, prethodno su primali ≤ 2 tjedna jedan N(t)RTI ili inhibitor proteaze, nikad prije nisu uzimali NNRTI i bili su probrani na osjetljivost na N(t)RTI i odsutnost specifičnih mutacija povezanih s rezistencijom na NNRTI.

U 96 tjedana, udio bolesnika s < 50 HIV-1 RNA kopija/ml koji su primali rilpivirin od 25 mg (N = 93) iznosio je 76%, a udio bolesnika koji su primali efavirenz (N = 89) iznosio je 71%. Srednje povećanje broja stanica CD4+ u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je 146×10^6 stanica/l u bolesnika koji su primali rilpivirin od 25 mg i 160×10^6 stanica/l u bolesnika koji su primali efavirenz.

Od onih bolesnika koji su imali odgovor u 96. tjednu, 74% bolesnika koji su primili rilpivirin i dalje je imalo nemjerljivo virusno opterećenje (< 50 HIV-1 RNA kopija/ml) u 240. tjednu u usporedbi s 81% bolesnika koji su primili efavirenz. Prema analizama provedenima u 240. tjednu, sigurnost primjene nije bila upitna.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski ispitanici u dobi od 12 do manje od 18 godina koji prethodno nisu bili liječeni

Farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost rilpivirina u dozi od 25 mg jedanput dnevno, u kombinaciji s osnovnim režimom po izboru ispitivača koji je sadržavao dva NRTI-ja, bili su procijenjeni u kohorti 1 ispitivanja TMC278-C213, otvorenog ispitivanja faze 2 s jednom skupinom ispitanika, u adolescenata zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, tjelesne težine od najmanje 32 kg. Ova analiza uključivala je 36 bolesnika koji su završili najmanje 48 tjedana liječenja ili su ranije prekinuli liječenje.

Medijan dobi 36 ispitanika bio je 14,5 godina (raspon: 12 do 17 godina), 55,6% ispitanika bilo je ženskog spola, 88,9% crne rase i 11,1% azijske rase. Medijan početne vrijednosti HIV-1 RNA u plazmi bio je 4,8 log₁₀ kopija po ml, a medijan početnog broja CD4⁺ stanica bio je 414 × 10⁶ stanica/l (raspon: 25 do 983 × 10⁶ stanica/l).

Tablica 7 sažeto prikazuje rezultate viroloških ishoda u 48. i 240. tjednu u kohorti 1 ispitivanja TMC278-C213. Šest ispitanika prekinulo je liječenje zbog virološkog neuspjeha do 48. tjedna, a 3 ispitanika prekinula su liječenje nakon 48. tjedna. Jedan ispitanik prekinuo je liječenje u 48. tjednu zbog štetnog događaja, a niti jedan dodatni ispitanik nije prekinuo liječenje zbog štetnog događaja tijekom analize u trajanju od 240 tjedana.

Tablica 7: Virološki ishodi u adolescentnih ispitanika u kohorti 1 ispitivanja TMC278-C213 – analiza u 48. tjednu i 240. tjednu; ITT-TLOVR*

	Tjedan 48 N = 36	Tjedan 240 N = 32
S odgovorom (potvrđeno < 50 HIV-1 RNA kopija/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)
Bez odgovora		
Virološki neuspjeh [±]		
Ukupno	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)
Povećanje u broju CD4 ⁺ stanica (srednja vrijednost)	201,2 × 10 ⁶ stanica/l	113,6 × 10 ⁶ stanica/l

N = broj ispitanika po liječevoj skupini.

* Vrijeme do gubitka virološkog odgovora u populaciji s namjerom liječenja.

§ Ispitanici u kojih se postigao virološki odgovor (dva uzastopna virusna opterećenja < 50 kopija/ml) i održao se do 48./240. tjedna.

± Virološki neuspjeh u analizi djelotvornosti: uključuje ispitanike s povratom virusnog opterećenja (potvrđeno virusno opterećenje ≥ 50 kopija/ml nakon postignutog odgovora) ili one u kojih se nikad nije postigla supresija (nije bilo potvrđeno virusno opterećenje < 50 kopija/ml, nastavili su ili prekinuli liječenje zbog izostanka ili gubitka djelotvornosti).

Pedijatrijski ispitanici u dobi od 6 do manje od 12 godina koji prethodno nisu bili liječeni

Farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost rilpivirina u dozama prilagođenima tjelesnoj težini od 12,5 mg, 15 mg i 25 mg jedanput dnevno, u kombinaciji s osnovnim liječenjem po izboru ispitivača koji je sadržavao dva NRTI-ja, procijenjeni su u kohorti 2 ispitivanja TMC278-C213, otvorenog ispitivanja faze 2 s jednom skupinom ispitanika, u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do manje od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 17 kg zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. Analiza u 48. tjednu obuhvatila je 18 ispitanika, od kojih je njih 17 (94,4%) dovršilo 48-tjedno razdoblje liječenja, dok je 1 ispitanik (5,6%) prijevremeno prekinuo ispitivanje jer je postigao virološku mjeru ishoda. Medijan dobi tih 18 ispitanika bio je

9,0 godina (raspon: 6 do 11 godina), a medijan tjelesne težine na početku ispitivanja iznosio je 25 kg (raspon: 17 do 51 kg); 88,9% ispitanika bilo je crne rase, a 38,9% ženskog spola. Medijan početnog virusnog opterećenja u plazmi iznosio je 55 400 (raspon: 567 do 149 000) HIV-1 RNA kopija/ml, dok je medijan apsolutnog početnog broja CD4⁺ stanica bio $432,5 \times 10^6$ stanica/l (raspon: 12 do 2068×10^6 stanica/l).

U 48. tjednu je 13/18 (72,2%) ispitanika imalo < 50 HIV-1 RNA kopija/ml, dok su 3/18 (16,7%) ispitanika imala ≥ 50 HIV-1 RNA kopija/ml. Za dva su ispitanika podaci o virusnom opterećenju u 48. tjednu nedostajali, no nastavili su sudjelovanje u ispitivanju. Virusno opterećenje u ta 2 sudionika nakon 48. tjedna bilo je < 50 HIV-1 RNA kopija/ml. Medijan porasta broja CD4⁺ stanica od početka ispitivanja do 48. tjedna iznosio je 220×10^6 stanica/l (raspon: -520 do 635×10^6 stanica/l).

Pedijatrijski ispitanici u dobi od 2 do manje od 12 godina koji su postigli virološku supresiju
Farmakokinetika, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost rilpivirina u dozama prilagođenima tjelesnoj težini od 12,5 mg, 15 mg i 25 mg jedanput na dan, u kombinaciji s osnovnim liječenjem po izboru ispitivača, procijenjeni su u ispitivanju TMC278HTX2002, otvorenom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom ispitanika, u pedijatrijskih ispitanika zaraženih virusom HIV-1, u dobi od 2 do manje od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg, koji su postigli virološku supresiju. Svi su sudionici dovršili 48-tjedno liječenje.

Medijan dobi 26 ispitanika bio je 9,9 godina, 61,5% bilo je muškog spola, 50,0% crne rase, 26,9% azijske rase, a 23,1% bijele rase. Medijan tjelesne težine na početku ispitivanja iznosio je 28,1 kg (raspon: 16 do 60 kg). Početno opterećenje virusom HIV-1 u plazmi bilo je nemjerljivo (< 50 kopija/ml) u 25 (96,2%) ispitanika, dok je 1 sudionik (3,8%) imao početno virusno opterećenje u plazmi ≥ 50 kopija/ml (125 kopija/ml). Medijan apsolutnog početnog broja CD4⁺ stanica bio $881,5 \times 10^6$ stanica/l (raspon: 458 do 1327×10^6 stanica/l).

Svih 26 ispitanika liječenih rilpivirinom (u kombinaciji s osnovnim liječenjem) bilo je virološki suprimirano (virusno opterećenje u plazmi < 50 HIV-1 RNA kopija/ml) u 48. tjednu. Medijan promjene broja CD4⁺ stanica od početka ispitivanja do 48. tjedna iznosio je $-27,5 \times 10^6$ stanica/l (raspon: -275 do 279×10^6 stanica/l).

Trudnoća

Rilpivirin u kombinaciji s osnovnim liječenjem bio je procijenjen u kliničkom ispitivanju s 19 trudnih žena tijekom drugog i trećeg tromjesečja, te postpartalno. Farmakokinetički podaci pokazuju da je ukupna izloženost (AUC) rilpivirinu kao dijelu antiretrovirusnog režima bila otprilike 30% niža tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem (6-12 tjedana). Virološki odgovor općenito je bio očuvan tijekom ispitivanja: od 12 ispitanica koje su završile ispitivanje, u 10 ispitanica postojala je supresija na kraju ispitivanja; u preostale 2 ispitanice porast virusnog opterećenja bio je uočen samo postpartalno, za najmanje 1 ispitanicu radi suspektne suboptimalne adherencije. Nije se pojavio niti jedan prijenos s majke na dijete kod svih 10 novorođenčadi koju su rodile majke koje su završile ispitivanje i čiji je HIV status bio dostupan. Rilpivirin se dobro podnosio tijekom trudnoće i postpartalno. Nije bilo novih sigurnosnih nalaza u usporedbi s poznatim sigurnosnim profilom rilpivirina u odraslih zaraženih HIV-om-1 (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva rilpivirina procijenjena su u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima i onih koji su postigli virološku supresiju, u dobi od ≥ 6 godina i tjelesne težine od ≥ 16 kg. Izloženost rilpivirinu općenito je bila niža u bolesnika zaraženih virusom HIV-1 nego u zdravih ispitanika.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, maksimalne koncentracije rilpivirina u plazmi najčešće su dostignute u roku od 4 do 5 sati. Nije poznata apsolutna biološka raspoloživost EDURANTA.

Utjecaj hrane na apsorpciju

Izloženost rilpivirinu bila je približno 40% niža kad se EDURANT uzimao natašte nego kad se uzimao uz obrok normalne kalorijske vrijednosti (533 kcal) ili visokokalorični obrok bogat mastima (928 kcal). Kada se EDURANT uzimao samo s hranjivim proteinskim napitkom, izloženost je bila 50% niža nego kad se uzimao s obrokom. EDURANT se mora uzimati uz obrok da bi se dobila optimalna apsorpcija.

Kod primjene tableta od 2,5 mg dispergiranih u vodi natašte ili nakon konzumacije jogurta izloženost je bila 31% odnosno 28% manja nego kod primjene nakon obroka normalne kalorijske vrijednosti (533 kcal). Uzimanje EDURANTA natašte ili samo s hranjivim napitkom ili jogurtom može rezultirati smanjenim koncentracijama rilpivirina u plazmi, što potencijalno može smanjiti terapijski učinak EDURANTA (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Približno se 99,7% rilpivirina veže za proteine plazme *in vitro*, prvenstveno za albumin. Distribucija rilpivirina u druge odjeljke osim plazme (npr. cerebrospinalni likvor, sekrete genitalnog trakta) nije se procjenjivala u ljudi.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazuju da se rilpivirin primarno oksidativno metabolizira putem sustava citokroma P450 (CYP) 3A.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije rilpivirina iznosi približno 45 sati. Nakon peroralne primjene jedne doze ¹⁴C-rilpivirina, u prosjeku se 85% radioaktivnosti moglo otkriti u stolici a 6,1% u mokraći. U stolici je neizmijenjeni rilpivirin činio u prosjeku 25% primijenjene doze. U mokraći je neizmijenjeni rilpivirin otkriven samo u tragovima (< 1% doze).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika rilpivirina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 16 kg zaraženih virusom HIV-1 koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima ili su postigli virološku supresiju i koji su primali rilpivirin prema preporučenom režimu doziranja utemeljenom na tjelesnoj težini, bila je usporediva ili veća (primjerice, AUC je 39% veći prema farmakokinetičkom modeliranju) od one opažene u prethodno neliječenih odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1.

Farmakokinetika rilpivirina u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina starosti ili tjelesne težine manje od 16 kg nije formalno procijenjena.

Spol

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici rilpivirina između muškaraca i žena.

Rasa

Populacijska farmakokinetička analiza rilpivirina u bolesnika zaraženih HIV-om pokazala je da rasa nema klinički značajan utjecaj na izloženost rilpivirinu.

Oštećenje funkcije jetre

Rilpivirin se primarno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanju u kojem se 8 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) uspoređivalo s 8 odgovarajućih kontrolnih ispitanika te 8 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) s 8 odgovarajućih kontrolnih ispitanika, izloženost višestrukim dozama rilpivirina bila je 47% viša u

bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i 5% viša u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je izloženost farmakološki aktivnom nevezanom rilpivirinu značajno povećana kod umjerenog oštećenja jetre.

Prilagodba doze se ne predlaže, ali se savjetuje oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. EDURANT nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga se primjena EDURANTA ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Istovremena infekcija virusom hepatitisa B i/ili C

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istovremena infekcija virusom hepatitisa B i/ili C nije imala klinički značajan učinak na izloženost rilpivirinu.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika rilpivirina nije ispitana u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Bubrežna eliminacija rilpivirina je zanemariva. Prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna. EDURANT treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti, jer koncentracije u plazmi mogu biti povišene zbog promijenjene apsorpcije, distribucije i/ili metabolizma lijeka uslijed poremećaja funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti, kombinacija EDURANTA i jakog inhibitora CYP3A smije se primjenjivati samo ako korisni učinci nadilaze rizik. Budući da je rilpivirin u visokom postotku vezan za proteine plazme, najvjerojatnije se neće moći značajno ukloniti hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom (vidjeti dio 4.2).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Izloženost ukupnom rilpivirinu nakon uzimanja 25 mg rilpivirina jedanput na dan kao dijela antiretrovirusnog režima bila je niža tijekom trudnoće (slično za 2. i 3. tromjesečje) u usporedbi s postpartalnim razdobljem (vidjeti Tablicu 8). Smanjenje farmakokinetičkih parametara nevezanog (tj. aktivnog) rilpivirina tijekom trudnoće u usporedbi s postpartalnim razdobljem bilo je manje izraženo nego za ukupni rilpivirin.

U žena koje su primale 25 mg rilpivirina jedanput na dan tijekom 2. tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti za ukupni rilpivirin C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 21%, 29% i 35% niže u usporedbi s onima iz postpartalnog razdoblja; tijekom 3. tromjesečja trudnoće, vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} bile su 20%, 31% i 42% niže u usporedbi s onima iz postpartalnog razdoblja.

Tablica 8: Farmakokinetički rezultati ukupnog rilpivirina nakon primjene 25 mg rilpivirina jedanput na dan kao dijela antiretrovirusnog režima, tijekom 2. tromjesečja trudnoće, 3. tromjesečja trudnoće i postpartalno

Farmakokinetika ukupnog rilpivirina (srednja vrijednost $\pm$ SD, t_{max} : medijan [raspon])	Postpartalno (6 – 12 tjedana) (n = 11)	2. tromjesečje trudnoće (n = 15)	3. tromjesečje trudnoće (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 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljene doze

U glodavaca je primijećena toksičnost za jetru povezana s indukcijom jetrenih enzima. U pasa su zabilježeni učinci slični kolestazi.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

Ispitivanjima na životinjama nije dokazana važna embrionalna ili fetalna toksičnost ni utjecaj na reproduktivnu funkciju. Rilpivirin nije bio teratogen u štakora i kunića. Izloženost (na temelju AUC-a) štakora i kunića najvećoj dozi kod koje nisu uočene embrio-fetalne nuspojave (engl. *No Observed Adverse Effects Levels*, NOAEL) bila je 15 odnosno 70 puta viša od izloženosti ljudi (starijih od 12 godina) pri preporučenoj dozi.

Kancerogenost i mutagenost

Kancerogenost rilpivirina procijenila se njegovom primjenom putem želučane sonde miševima i štakorima tijekom 104 tjedna. Kod najnižih ispitivanih doza u ispitivanjima kancerogenosti, sistemska izloženost rilpivirinu (na temelju AUC-a) bila je više od 12 puta veća (u miševa) odnosno više od 1,4 puta veća (u štakora) u odnosu na očekivanu izloženost u ljudi kod primjene preporučene doze. U štakora nije bilo novotvorina povezanih s lijekom. Kod miševa, rilpivirin je bio pozitivan na hepatocelularne neoplazme i u ženki i mužjaka. Opaženi hepatocelularni nalazi u miševa mogu biti specifični za glodavce.

Rezultati testiranja rilpivirina bili su negativni u odsutnosti i prisutnosti sustava metaboličke aktivacije u Amesovom testu reverzne mutacije *in vitro* i testu klastogenosti na mišjem limfomu *in vitro*. Rilpivirin nije izazvao oštećenje kromosoma u mikronukleusnom testu *in vivo* u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

karmelozanatrij, umrežena (E468)
laktoza hidrat
manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična (E460)
polisorbat 20
povidon K30 (E1201)
natrijev laurilsulfat (E487)
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Alu/Alu perforirani blister djeljiv na jedinične doze siguran za djecu sa sredstvom za sušenje ugrađenim u unutarnji sloj i odvojivom Alu/papirnatom pokrovnom folijom. Jedan blister sadrži 10 x 1 tabletu za oralnu suspenziju. Jedna kutija sadrži 90 x 1 tabletu za oralnu suspenziju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/736/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. studenoga 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

EDURANT 25 mg filmom obložene tablete
rilpivirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/736/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

edurant 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj} [oznaka lijeka]
SN {broj} [serijalizacijski broj]
NN {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

EDURANT 25 mg filmom obložene tablete
rilpivirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/736/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 2,5 mg****1. NAZIV LIJEKA**

EDURANT 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju
rilpivirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 2,5 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 x 1 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Raspršiti u tekućini
Ne žvakati
Ne gutati cijele

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/736/002

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

edurant 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj} [oznaka lijeka]
SN {broj} [serijalizacijski broj]
NN {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER 2,5 mg

1. NAZIV LIJEKA

EDURANT 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju
rilpivirin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EDURANT 25 mg filmom obložene tablete rilpivirin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je EDURANT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati EDURANT
3. Kako uzimati EDURANT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EDURANT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EDURANT i za što se koristi

EDURANT sadrži rilpivirin, koji se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV). Pripada skupini lijekova protiv HIV-a koji se zovu nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). EDURANT djeluje tako što smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu.

EDURANT se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a za liječenje odraslih osoba, adolescenata i djece tjelesne težine od najmanje 25 kg, koji su zaraženi HIV-om.

Liječnik će razgovarati s Vama o kombinaciji lijekova koja je najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati EDURANT

Nemojte uzimati EDURANT ako ste alergični na rilpivirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Nemojte uzimati EDURANT u kombinaciji s bilo kojim od sljedećih lijekova, jer može utjecati na način djelovanja EDURANTA ili drugog lijeka:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
- rifampicin, rifapentin (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija kao što je tuberkuloza)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitori protonske pumpe, koji se primjenjuju za sprječavanje i liječenje čira na želucu, žgaravice ili povrata želučane kiseline iz želuca)
- deksametazon (kortikosteroid koji se primjenjuje u raznim stanjima, kao što su upala i alergijske reakcije) kad se uzima kroz usta ili daje injekcijom, osim kao liječenje jednokratnom dozom
- pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravci protiv depresije).

Ako uzimate bilo koji od gore navedenih lijekova, upitajte liječnika za savjet.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete EDURANT.

EDURANT neće izliječiti HIV-infekciju. Uzima se u sklopu liječenja koje smanjuje količinu virusa u krvi.

EDURANT je bio ispitivan samo u ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako ste u toj dobnoj skupini, razgovarajte o primjeni EDURANTA sa svojim liječnikom.

Obavijestite liječnika o svom stanju

Svakako provjerite sljedeće napomene i obavijestite liječnika ako se bilo koja odnosi na Vas.

- Obavijestite liječnika ako imate ili ste imali **probleme s jetrom**, uključujući hepatitis B i/ili C, i/ili **probleme s bubrežima**. Liječnik može procijeniti težinu bolesti jetre ili bubrega prije nego što odluči možete li uzimati EDURANT.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer vrućicu, zimicu, znojenje). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prethodnih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanog imunološkog odgovora organizma, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su mogle biti prisutne i bez vidljivih simptoma.
- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije, dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunološki sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika kako biste zatražili potrebno liječenje.
- Recite svom liječniku ako uzimate bilo koji lijek koji može uzrokovati nepravilne otkucaje srca potencijalno opasne za život (Torsade de Pointes).

Djeca

EDURANT nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 14 kg jer se nije ocjenjivao u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i EDURANT

EDURANT morate uzimati zajedno s drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam savjetovati koji se lijekovi protiv HIV-a mogu kombinirati s EDURANTOM i zajedno ćete odlučiti koja kombinacija najviše odgovara Vašim potrebama. Pridržavajte se pažljivo uputa liječnika.

Neki lijekovi mogu utjecati na razinu EDURANTA u krvi kad se uzimaju istovremeno s EDURANTOM.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne preporučuje se kombinirati EDURANT s drugim nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTI) kao što su delavirdin, efavirenz, etravirin i nevirapin.

Učinci EDURANTA ili drugih lijekova mogu se promijeniti ako uzimate EDURANT zajedno s nekim od niže navedenih lijekova. Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- rifabutin (lijek za liječenje nekih bakterijskih infekcija). Ako uzimate ovaj lijek tijekom uzimanja EDURANTA, molimo pažljivo pročitajte kako uzimati EDURANT u dijelu 3. „Upute za pravilnu primjenu u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 do manje od 18 godina)”.
- klaritromicin, eritromicin (antibiotici)
- cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (antagonisti H₂-receptora koji se koriste za liječenje čira na želucu ili dvanaesniku ili za ublažavanje žgaravice zbog povrata kiseline iz želuca). Ako uzimate ove lijekove, molimo pažljivo pročitajte kako ih uzimati u dijelu 3. „Upute za pravilnu primjenu u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 do manje od 18 godina)”.

- antacide (koriste se za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu; na primjer, aluminijev/magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat). Ako uzimate te lijekove, molimo pažljivo pročitajte upute kako ih uzimati u dijelu 3. „Upute za pravilnu primjenu u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 do manje od 18 godina)”.
- metadon (koristi se za liječenje apstinencije i ovisnosti o opijatima)
- dabigatraneteksilat (antikoagulans).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od gore navedenih lijekova.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili planirate imati dijete, odmah o tome obavijestite liječnika. Trudnice trebaju razgovarati o primjeni lijeka EDURANT sa svojim liječnikom.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki bolesnici mogu osjetiti umor, omaglicu ili omamljenost tijekom liječenja EDURANTOM. Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima ako osjećate umor, omaglicu ili omamljenost dok uzimate EDURANT.

EDURANT sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

EDURANT sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati EDURANT

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Upute za pravilnu primjenu u odraslih, adolescenata i djece (tjelesne težine od najmanje 25 kg)

EDURANT je dostupan i u obliku tableta za oralnu suspenziju za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg i manje od 25 kg (**pogledajte zasebnu uputu o lijeku**). Filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju nisu iste. Jedna filmom obložena tableta od 25 mg ne smije se zamijeniti s 10 tableta za oralnu suspenziju od 2,5 mg.

Preporučena doza EDURANTA je jedna tableta jedanput dnevno.

EDURANT **se mora uzimati uz obrok**. Obrok je važan zato da bi se dobile potrebne koncentracije djelatne tvari u Vašem tijelu. Hranjivi napitak (npr. proteinski napitak) ukoliko se uzima sam, ne može zamijeniti obrok.

Četiri situacije zahtijevaju posebnu pozornost:

1. **Ako uzimate rifabutin** (lijek za liječenje nekih bakterijskih infekcija), uzmite dvije tablete EDURANTA jedanput dnevno. Nakon što prestanete uzimati rifabutin, uzimajte jednu tabletu EDURANTA jedanput dnevno. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

2. **Ako uzimate antacid** (lijek za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu, kao što su aluminijev/magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat). Uzmite antacid ili najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata poslije EDURANTA (pogledajte dio 2. „Drugi lijekovi i EDURANT”).
3. **Ako uzimate antagoniste H₂-receptora** (lijekovi koji se koriste za liječenje čira želuca ili crijeva ili ublažavanje žgaravice – zbog povrata želučane kiseline iz želuca (kao što su cimetidin, famotidin, nizatidin ili ranitidin). Uzmite antagonist H₂-receptora najmanje 12 sati prije ili najmanje 4 sata poslije EDURANTA (pogledajte dio 2. „Drugi lijekovi i EDURANT”). Antagonisti H₂-receptora ne smiju se uzimati dva puta dnevno. Razgovarajte s liječnikom o alternativnom načinu uzimanja lijeka.
4. **Ako uzimate didanozin** (lijek za liječenje HIV infekcije), nije potrebna prilagodba doze. Didanozin treba primijeniti na prazan želudac najmanje dva sata prije ili najmanje 4 sata nakon EDURANTA (koji se mora uzeti uz obrok).

Otvaranje sigurnosnog zatvarača za djecu



Boca ima sigurnosni zatvarač za djecu. Može se otvoriti tako da zatvarač s navojem pritisnete prema dolje, dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.

Ako uzmete više EDURANTA nego što ste trebali

Odmah se javite liječniku ili ljekarniku. U slučaju predoziranja, možete imati glavobolju, mučninu, omaglicu i/ili poremećaj sna.

Ako ste zaboravili uzeti EDURANT

Ako to primijetite **unutar 12 sati od vremena kad obično uzimate EDURANT**, morate što prije uzeti tabletu. Tableta EDURANTA mora se uzeti uz obrok. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ako to primijetite nakon što je prošlo **više od 12 sati**, tada preskočite tu dozu i uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povraćate, a prošlo je manje od 4 sata od uzimanja EDURANTA, uzmite drugu tabletu uz obrok. Ako povraćate, a prošlo je više od 4 sata od uzimanja EDURANTA, ne trebate uzeti drugu tabletu sve do sljedeće tablete koju uzmite prema uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da zaboravite uzeti dozu ili povraćate, obratite se svom liječniku.

Nemojte prestati uzimati EDURANT

Liječenje HIV-a neće izliječiti HIV infekciju! Nemojte prestati uzimati EDURANT, a da prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati EDURANT ili druge lijekove protiv HIV-a. To bi moglo povećati rizik od razvoja otpornosti virusa. Prije toga razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte (**mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba**):

- glavobolja
- mučnina
- poteškoće s uspavlivanjem (nesanica)
- osjećaj omaglice
- promjena jednog nalaza na rutinskim jetrenim pretragama (transaminaze)

- povišenje kolesterola i/ili amilaze gušterače u krvi.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- abnormalni snovi
- osip
- bol u želucu
- depresija
- osjećaj jakog umora
- povraćanje
- osjećaj pospanosti
- smanjen apetit
- poremećaj spavanja
- nelagoda u želucu
- osjećaj depresije
- suha usta
- nizak broj bijelih krvnih stanica i/ili trombocita, sniženje hemoglobina u krvi, povišenje triglicerida, lipaze i/ili bilirubina u krvi.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- znakovi ili simptomi upale ili infekcije, na primjer vrućica, zimica, znojenje (sindrom imunološke reaktivacije).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EDURANT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnoj boci radi zaštite od svjetlosti. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EDURANT sadrži

- Djelatna tvar je rilpivirin u obliku rilpivirinklorida. Jedna tableta EDURANTA sadrži 25 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.
- Pomoćne tvari u jezgri filmom obložene tablete su laktoza hidrat, umrežena karmelozanatrij (E468), povidon K30 (E1201), polisorbit 20, silicificirana mikrokristalična celuloza (E460) i magnezijev stearat (E470b). Ovojnica filmom obložene tablete sadrži laktozu hidrat, hipromelozu 2910 6 mPa.s (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 3000 i triacetin (E1518).

Kako EDURANT izgleda i sadržaj pakiranja

Bijela do gotovo bijela, filmom obložena, okrugla, bikonveksna tableta s „TMC” utisnutim na jednoj strani i „25” na drugoj strani.

Boca sa sigurnosnim zatvaračem za djecu sadrži 30 filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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 Ατδ,
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
JNJ-SI-safety@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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EDURANT 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju rilpivirin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi (ili Vaše dijete) počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama (ili Vašem djetetu). Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima (ili onima Vašeg djeteta).
- Ako Vi (ili Vaše dijete) primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Informacije u ovoj uputi odnose se na Vas ili Vaše dijete, no u uputi se najčešće koristi zamjenica „Vi“ i njezine izvedenice.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je EDURANT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati EDURANT
3. Kako uzimati EDURANT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EDURANT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EDURANT i za što se koristi

EDURANT sadrži rilpivirin, koji se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficiijencije (HIV). Pripada skupini lijekova protiv HIV-a koji se zovu nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). EDURANT djeluje tako što smanjuje količinu virusa HIV-a u tijelu.

EDURANT se primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima protiv HIV-a za liječenje djece i adolescenata u dobi od 2 do manje od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 14 kg i manje od 25 kg, koji su zaraženi HIV-om.

Liječnik će razgovarati s Vama o kombinaciji lijekova koja je najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati EDURANT

Nemojte uzimati EDURANT ako ste alergični na rilpivirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Nemojte uzimati EDURANT u kombinaciji s bilo kojim od sljedećih lijekova, jer može utjecati na način djelovanja EDURANTA ili drugog lijeka:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
- rifampicin, rifapentin (lijekovi za liječenje nekih bakterijskih infekcija kao što je tuberkuloza)
- omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitori protonske pumpe, koji se primjenjuju za sprječavanje i liječenje čira na želucu, žgaravice ili povrata želučane kiseline iz želuca)
- deksametazon (kortikosteroid koji se primjenjuje u raznim stanjima, kao što su upala i alergijske reakcije) kad se uzima kroz usta ili daje injekcijom, osim kao liječenje jednokratnom dozom
- pripravci koji sadrže gospinu travu (biljni pripravci protiv depresije).

Nemojte uzimati EDURANT ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete EDURANT. Pitajte liječnika koje su zamjene navedenim lijekovima.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati EDURANT.

EDURANT neće izliječiti HIV-infekciju. Uzima se u sklopu liječenja koje smanjuje količinu virusa u krvi.

Obavijestite liječnika o svom stanju

Svakako provjerite sljedeće napomene i obavijestite liječnika ako se bilo koja odnosi na Vas.

- Obavijestite liječnika ako imate ili ste imali **probleme s jetrom**, uključujući hepatitis B i/ili C, i/ili **probleme s bubrežima**. Liječnik može procijeniti težinu bolesti jetre ili bubrega prije nego što odluči možete li uzimati EDURANT.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer vrućicu, zimicu, znojenje). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale prethodnih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanog imunološkog odgovora organizma, što tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su mogle biti prisutne i bez vidljivih simptoma.
- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije, dodatno uz oportunističke infekcije, također se mogu javiti autoimuni poremećaji (stanje u kojem imunološki sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika kako biste zatražili potrebno liječenje.
- Recite svom liječniku ako uzimate bilo koji lijek koji može uzrokovati nepravilne otkucaje srca potencijalno opasne za život (Torsade de Pointes).

Djeca

Nemojte primjenjivati EDURANT u djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 14 kg jer se nije ocjenjivao u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i EDURANT

EDURANT morate uzimati zajedno s drugim lijekovima protiv HIV-a. Liječnik će Vam reći koji se lijekovi protiv HIV-a mogu uzimati s EDURANTOM i zajedno ćete odlučiti koja kombinacija najviše odgovara Vašim potrebama. Morate se pažljivo pridržavati uputa liječnika.

Neki lijekovi mogu utjecati na razinu EDURANTA u krvi kad se uzimaju istovremeno s EDURANTOM.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne preporučuje se kombinirati EDURANT s drugim nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTI) kao što su delavirdin, efavirenz, etravirin i nevirapin.

Učinci EDURANTA ili drugih lijekova mogu se promijeniti ako uzimate EDURANT zajedno s nekim od niže navedenih lijekova. Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- antibiotike, kao što su klaritromicin, eritromicin
- cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (antagonisti H₂-receptora koji se koriste za liječenje čira na želucu ili dvanaesniku ili za ublažavanje žgaravice zbog povrata kiseline iz želuca). Ako uzimate ove lijekove, molimo pažljivo pročitajte kako ih uzimati u dijelu 3.

- antacide (koriste se za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu; na primjer, aluminijev/magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat). Ako uzimate te lijekove, molimo pažljivo pročitajte upute kako ih uzimati u dijelu 3.
- metadon (koristi se za liječenje apstinencije i ovisnosti o opijatima)
- dabigatraneteksilat (antikoagulans).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili planirate imati dijete, odmah o tome obavijestite liječnika. Trudnice trebaju razgovarati o primjeni lijeka EDURANT sa svojim liječnikom.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima, biciklima, alatima ili strojevima

Neki bolesnici mogu osjetiti umor, omaglicu ili omamljenost tijekom liječenja EDURANTOM.

- Nemojte upravljati vozilima, biciklima ni koristiti alate ili strojeve ako osjećate umor, omaglicu ili omamljenost dok uzimate EDURANT.

EDURANT sadrži laktozu i natrij

Ovaj lijek sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati EDURANT

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik ili ljekarnik reći će Vam koliko EDURANT tableta za oralnu suspenziju trebate uzimati. EDURANT tablete za oralnu suspenziju **moraju se raspršiti u vodi i uzimati uz obrok**.

- EDURANT je dostupan i u obliku filmom obloženih tableta za pedijatrijske i odrasle bolesnike tjelesne težine od najmanje 25 kg (pogledajte zasebnu uputu o lijeku). Filmom obložene tablete i tablete za oralnu suspenziju nisu iste. Jedna filmom obložena tableta od 25 mg ne smije se zamijeniti s 10 tableta za oralnu suspenziju od 2,5 mg.

Upute za uporabu

EDURANT tablete za oralnu suspenziju **moraju se uzimati uz obrok**. Obrok je važan zato da bi se dobile potrebne koncentracije lijeka u tijelu. Hranjivi napitak (kao što je proteinski napitak) ili jogurt, ukoliko se uzimaju sami, ne mogu zamijeniti obrok.

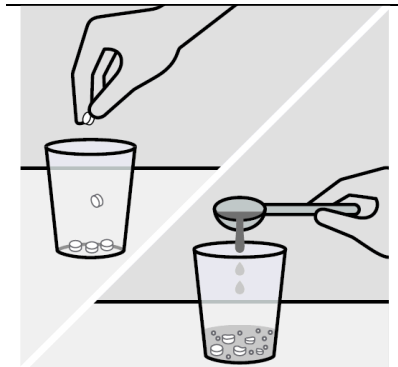
Pripremite i uzmite EDURANT tablete za oralnu suspenziju svakoga dana točno onako kako Vam je rekao liječnik. Pažljivo pročitajte ove upute prije uzimanja EDURANT tableta za oralnu suspenziju. Liječnik će Vam reći koliko EDURANT tableta za oralnu suspenziju trebate uzeti, ovisno o Vašoj tjelesnoj težini. EDURANT tablete za oralnu suspenziju moraju se raspršiti u vodi. Ne smijete žvakati ni progutati cijele tablete.

1. korak: Pripremite lijek

- Izbrojite koliko Vam je tableta potrebno i odvojite svaku jedinicu s tabletom od blister pakiranja duž isprekidane linije.
- Nemojte potiskivati tablete iz folije jer bi se mogle slomiti.
- Za svaku jedinicu s tabletom nježno odlijepite foliju u smjeru strelice.

2. korak: Stavite tablete u čašu

- Nježno stavite tablete u čašu. Nemojte ih drobiti.
- U čašu dodajte 5 ml (1 žličicu) vode sobne temperature.
- Lagano zavrtite čašu da se tablete rasprše. Suspenzija će se zamutiti.



Ako prolijete dio lijeka, očistite ga i bacite preostali pripremljeni lijek. Pripremite novu dozu.

Lijek morate uzeti odmah. Ako ne uzmete lijek odmah, bacite suspenziju i pripremite novu dozu.

3. korak: Uzimanje lijeka

- Odmah uzmite sav lijek koji ste pripremili ili radi lakše primjene dodajte još 5 ml (1 žličicu) vode ili nečega od sljedećeg: mlijeka, soka od naranče ili pirea od jabuke, koji su prije uporabe dosegli sobnu temperaturu.
- Zavrtite čašu i odmah uzmite sav lijek. Po potrebi koristite žlicu.
- Uvjerite se da ste uzeli cijelu dozu i da u čaši nema preostalog lijeka. Po potrebi dodajte još 5 ml (1 žličicu) vode ili istog napitka (mlijeka, soka od naranče) ili pirea od jabuke, zavrtite čašu i odmah popijte.

Tri situacije zahtijevaju posebnu pozornost. Ako uzimate:

1. **antacid** (lijek za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu, kao što su aluminijev/magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat). Uzmite antacid:
 - ili najmanje 2 sata prije
 - ili najmanje 4 sata poslije EDURANTA (pogledajte dio 2. „Drugi lijekovi i EDURANT”).
2. **antagoniste H₂-receptora** (lijekovi koji se koriste za liječenje čira želuca ili crijeva ili ublažavanje žgaravice zbog povrata želučane kiseline iz želuca (kao što su cimetidin, famotidin, nizatidin ili ranitidin). Uzmite antagonist H₂-receptora:
 - ili najmanje 12 sati prije
 - ili najmanje 4 sata poslije EDURANTA (pogledajte dio 2. „Drugi lijekovi i EDURANT”).Antagonisti H₂-receptora ne smiju se uzimati dva puta dnevno. Razgovarajte s liječnikom o alternativnom načinu uzimanja lijeka.
3. **didanozin** (lijek za liječenje HIV infekcije), nije potrebna prilagodba doze. Didanozin treba primijeniti na prazan želudac:
 - najmanje dva sata prije EDURANTA ili
 - najmanje 4 sata nakon EDURANTA (koji se mora uzeti uz obrok).

Ako uzmete više EDURANTA nego što ste trebali

Odmah se javite liječniku ili ljekarniku. U slučaju predoziranja, možete imati glavobolju, mučninu, omaglicu i/ili poremećaj sna.

Ako ste zaboravili uzeti EDURANT

Ako to primijetite **unutar 12 sati od vremena kad obično uzimate EDURANT**, morate što prije uzeti dozu. EDURANT tablete moraju se uzeti uz obrok. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ako to primijetite nakon što je prošlo **više od 12 sati**, tada preskočite tu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da zaboravite uzeti dozu, obratite se svom liječniku.

Ako povraćate nakon uzimanja EDURANTA

Ako povraćate unutar 4 sata od uzimanja EDURANTA, uzmite drugu dozu uz obrok. Ako povraćate, a prošlo je više od 4 sata od uzimanja EDURANTA, ne trebate uzeti drugu dozu sve do sljedeće doze koju uzmite prema uobičajenom rasporedu.

Ako niste sigurni što učiniti u slučaju da povraćate nakon uzimanja ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

Nemojte prestati uzimati EDURANT

Liječenje HIV-a neće izliječiti HIV infekciju! Nemojte prestati uzimati EDURANT, a da prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati EDURANT ili druge lijekove protiv HIV-a. To bi moglo povećati rizik od razvoja otpornosti virusa. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije prestanka uzimanja ovog lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte (**moгу se javiti u više od 1 na 10 osoba**):

- glavobolja
- mučnina
- poteškoće s uspavlivanjem (nesanica)
- osjećaj omaglice
- promjena jednog nalaza na rutinskim jetrenim pretragama (transaminaze)
- povišenje kolesterola i/ili amilaze gušterače u krvi.

Česte (**moгу se javiti u do 1 na 10 osoba**):

- abnormalni snovi
- osip
- bol u želucu
- depresija
- osjećaj jakog umora
- povraćanje
- osjećaj pospanosti
- smanjen apetit
- poremećaj spavanja
- nelagoda u želucu
- osjećaj depresije
- suha usta

- nizak broj bijelih krvnih stanica i/ili trombocita, sniženje hemoglobina u krvi, povišenje triglicerida, lipaze i/ili bilirubina u krvi.

Manje česte (**moгу se javiti u do 1 na 100 osoba**):

- znakovi ili simptomi upale ili infekcije, na primjer vrućica, zimica, znojenje (sindrom imunološke reaktivacije).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EDURANT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EDURANT sadrži

- Djelatna tvar je rilpivirin u obliku rilpivirinklorida. Jedna EDURANT tableta za oralnu suspenziju sadrži 2,5 mg rilpivirina u obliku rilpivirinklorida.
- Drugi sastojci tablete za oralnu suspenziju su umrežena karmelozanatrij (E468), laktoza hidrat, manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), polisorbit 20, povidon K30 (E1201), natrijev laurilsulfat (E487) i natrijev stearilfumarat.

Kako EDURANT izgleda i sadržaj pakiranja

Bijela do gotovo bijela, okrugla tableta promjera 6,5 mm s utisnutom oznakom „TMC” na jednoj strani i „PED” na drugoj strani.

EDURANT 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju dostupne su u Alu/Alu perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze, s integriranim sredstvom za sušenje i odvojitom aluminijskom pokrovnom folijom. Jedan blister siguran za djecu sadrži 10 x 1 tabletu za oralnu suspenziju. Jedna kutija sadrži 90 x 1 tabletu za oralnu suspenziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@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

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
janssenhu@its.jnj.com

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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 Ατδ,
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.