

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EDURANT 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene rilpivirina cloridrato pari a 25 mg di rilpivirina.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 56 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di forma rotonda biconvessa con un diametro di 6,4 mm e di colore da bianco a biancastro, con "TMC" impresso da un lato e "25" dall'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EDURANT, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1), in pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo di almeno 25 kg senza mutazioni note associate a resistenza alla classe degli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1) e con una carica virale \leq 100.000 HIV-1 RNA copie/ml (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Il test di resistenza genotipica deve guidare l'uso di EDURANT (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

La dose raccomandata di EDURANT nei pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo di almeno 25 kg è di una compressa da 25 mg assunta una volta al giorno. EDURANT **deve essere assunto con un pasto** (vedere paragrafo 5.2).

Compresse dispersibili

EDURANT è disponibile anche in compresse dispersibili da 2,5 mg per pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 18 anni e peso corporeo compreso tra 14 e meno di 25 kg. Il dosaggio raccomandato di EDURANT per questi pazienti pediatrici si basa sul peso corporeo. Poiché è stata osservata una differenza di biodisponibilità tra 1 compressa rivestita con film da 25 mg e 10 compresse dispersibili da 2,5 mg, esse non sono interscambiabili.

Aggiustamento della dose

Per i pazienti che ricevono in concomitanza rifabutina, la dose di EDURANT deve essere aumentata a 50 mg (due compresse di 25 mg l'una) una volta al giorno. Quando viene interrotta la cosomministrazione con rifabutina, la dose di EDURANT deve essere diminuita a 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica una dose di EDURANT entro le 12 ore successive all'orario in cui viene solitamente assunta, il paziente deve assumere il medicinale con un pasto il prima possibile e prendere la dose successiva all'orario normalmente programmato. Se un paziente dimentica una dose di EDURANT e sono trascorse più di 12 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata, ma ricominciare con la dose prevista al solito orario.

Se un paziente vomita entro 4 ore dall'assunzione del medicinale, un'altra compressa di EDURANT deve essere assunta con un pasto. Se un paziente vomita più di 4 ore dopo l'assunzione del medicinale, il paziente non ha bisogno di prendere un'altra dose di EDURANT fino alla prossima dose normalmente programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

Esistono informazioni limitate sull'uso di EDURANT in pazienti con età > 65 anni. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di EDURANT nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). EDURANT deve essere impiegato con cautela in questa popolazione di pazienti.

Compromissione renale

EDURANT è stato principalmente studiato nei pazienti con funzionalità renale normale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di rilpivirina nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Rilpivirina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale. Nei pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale, l'associazione di rilpivirina e di un forte inibitore del CYP3A (ad esempio inibitore della proteasi dell'HIV potenziato con ritonavir) deve essere presa in considerazione solo se il beneficio supera il rischio (vedere paragrafo 5.2).

Il trattamento con rilpivirina ha determinato un iniziale lieve aumento dei livelli medi di creatinina sierica che è rimasta stabile nel tempo e non è stata considerata clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

Ci sono informazioni limitate riguardo l'uso di EDURANT nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Classe A o B di Child-Pugh). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di EDURANT in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. EDURANT deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata. EDURANT non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh). Pertanto, EDURANT non è raccomandato nei pazienti con severa compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di EDURANT nei bambini di età inferiore a 2 anni o di peso corporeo inferiore a 14 kg non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Gravidanza

In gravidanza sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina, pertanto la carica virale deve essere attentamente monitorata. In alternativa, può essere preso in considerazione il passaggio ad un altro regime con terapia antiretrovirale (Anti Retroviral Therapy, ART) (vedere paragrafi 4.4, 4.6, 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

EDURANT deve essere assunto per via orale, una volta al giorno **con un pasto** (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda che la compressa rivestita con film sia assunta intera con acqua e non sia masticata o rotta.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

EDURANT non deve essere impiegato in associazione ai seguenti medicinali, poiché possono manifestarsi riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (a causa dell'induzione dell'enzima CYP3A o dell'aumento del pH gastrico), che può comportare una perdita dell'effetto terapeutico di EDURANT (vedere paragrafo 4.5):

- Gli anticonvulsivanti carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina
- Gli antimicobatterici rifampicina, rifapentina
- Gli inibitori della pompa protonica, come omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo
- Il glucocorticoide desametasone sistemico, eccetto come una dose singola
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fallimento viologico e sviluppo di resistenza

EDURANT non è stato valutato in pazienti con precedente fallimento viologico a qualsiasi altra terapia antiretrovirale. L'elenco delle mutazioni associate alla resistenza alla rilpivirina presentata nel paragrafo 5.1 deve solamente guidare all'uso di EDURANT nella popolazione naïve al trattamento.

Nell'analisi aggregata di efficacia degli studi di fase 3 TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE) negli adulti della durata di 96 settimane, i pazienti trattati con rilpivirina con una carica virale basale > 100.000 HIV-1 RNA copie/ml avevano un rischio maggiore di fallimento viologico (18,2% con rilpivirina rispetto al 7,9% con efavirenz) rispetto ai pazienti con carica virale basale ≤ 100.000 HIV-1 RNA copie/ml (5,7% con rilpivirina rispetto al 3,6% con efavirenz). È stato osservato il rischio maggiore di fallimento viologico nei pazienti nel braccio con rilpivirina nelle prime 48 settimane di questi studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con una carica virale basale > 100.000 HIV-1 RNA copie/ml che hanno avuto esperienza di fallimento viologico hanno esibito un più alto tasso di resistenza al trattamento alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI).

Un maggior numero di pazienti falliti viologicamente con rilpivirina rispetto ai falliti viologicamente con efavirenz ha sviluppato resistenza associata a lamivudina/emtricitabina (vedere paragrafo 5.1).

I risultati negli adolescenti e nei pazienti pediatrici nello studio TMC278-C213 sono stati generalmente in linea con questi dati. Nello studio TMC278HTX2002 non sono stati osservati fallimenti viologici (per i dettagli vedere paragrafo 5.1).

Solo i pazienti che si prevede possano avere una buona aderenza alla terapia antiretrovirale devono essere trattati con rilpivirina in quanto l'aderenza non ottimale può portare allo sviluppo di resistenza e alla perdita di future opzioni di terapia.

Come con altri medicinali antiretrovirali, il test di resistenza deve guidare l'uso di rilpivirina (vedere paragrafo 5.1).

Effetti cardiovascolari

A dosi sovra-terapeutiche (75 e 300 mg una volta al giorno), rilpivirina è stata associata al prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma (ECG) (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 5.2). EDURANT alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è associata a un effetto clinicamente rilevante sul QTc. EDURANT deve essere usato con cautela quando co-somministrato insieme a medicinali con un rischio noto di torsione di punta (*Torsade de Pointes*).

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti infetti da HIV che, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale combinata (CART), manifestano una severa immunodeficienza, è possibile che insorga una reazione infiammatoria verso agenti patogeni opportunisticici asintomatici o residui, causando gravi condizioni

cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di norma, tali reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi importanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite causata da *Pneumocystis jiroveci*. Devono essere valutati eventuali sintomi infiammatori e, se necessario, deve essere istituito un trattamento.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves ed epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Gravidanza

EDURANT deve essere impiegato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio. Quando 25 mg di rilpivirina una volta al giorno sono stati assunti in gravidanza, sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina. Negli studi di fase 3, un'esposizione inferiore a rilpivirina, simile a quella osservata in gravidanza, è stata associata a un maggiore rischio di fallimento virologico, pertanto la carica virale deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.6, 5.1 e 5.2). In alternativa, può essere preso in considerazione il passaggio ad un altro regime di (ART).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di EDURANT

EDURANT contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo prodotto medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che incidono sull'esposizione a rilpivirina

Rilpivirina è principalmente metabolizzata dal citocromo P450 (CYP)3A. I medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A possono quindi influire sulla *clearance* di rilpivirina (vedere paragrafo 5.2). È stato osservato che la co-somministrazione di rilpivirina e medicinali che inducono il CYP3A riduce le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, con una diminuzione dell'effetto terapeutico di rilpivirina. È stato osservato che la co-somministrazione di rilpivirina e di medicinali che inibiscono il CYP3A aumenta le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.

La co-somministrazione di rilpivirina e medicinali che aumentano il pH gastrico può generare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, con una potenziale diminuzione dell'effetto terapeutico di EDURANT.

Medicinali influenzati dall'utilizzo di rilpivirina

Rilpivirina somministrata alla dose raccomandata è improbabile che abbia un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione ai medicinali metabolizzati dagli enzimi CYP.

Rilpivirina inibisce la glicoproteina-P (gp-P) *in vitro* (IC_{50} is 9,2 μ M). In uno studio clinico rilpivirina non ha influenzato significativamente la farmacocinetica della digossina. Tuttavia, non si può escludere completamente che rilpivirina possa aumentare l'esposizione ad altri medicinali trasportati dalla glicoproteina-P che sono più sensibili all'inibizione della gp-P intestinale ad esempio dabigatran etexilato.

Rilpivirina è un inibitore *in vitro* del trasportatore Multi Antimicrobial Extrusion Protein (MATE)-2K con un IC_{50} < 2,7 nM. Attualmente non sono note le implicazioni cliniche di questi risultati.

Nella Tabella 1 sono riportate le interazioni comprovate e teoriche che possono manifestarsi con i medicinali antiretrovirali e non antiretrovirali principali.

Tabella delle interazioni

Studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti

Le interazioni fra rilpivirina e i medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 1 (l'aumento è indicato con “↑”, la diminuzione con “↓”, l'assenza di variazione con “↔”, l'inapplicabilità con “NA” (*not applicable*), l'intervallo di confidenza con “IC”).

Tabella 1: INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SULLA DOSE CON ALTRI MEDICINALI		
Medicinali per area terapeutica	Interazioni Variazione media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTINFETTIVI		
Antiretrovirali		
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)/Inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NtRTI) dell'HIV</i>		
Didanosina*# 400 mg una volta al giorno	AUC didanosina ↑ 12% C_{\min} didanosina, NA C_{\max} didanosina ↔ AUC rilpivirina ↔ C_{\min} rilpivirina ↔ C_{\max} rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Didanosina deve essere somministrata almeno due ore prima o quattro ore dopo la somministrazione di rilpivirina.
Tenofovir disoproxil*# 245 mg una volta al giorno	AUC tenofovir ↑ 23% C_{\min} tenofovir ↑ 24% C_{\max} tenofovir ↑ 19% AUC rilpivirina ↔ C_{\min} rilpivirina ↔ C_{\max} rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Altri NRTI (abacavir, emtricitabina, lamivudina, stavudina e zidovudina)	Non studiato. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) dell'HIV</i>		
Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	Non studiato.	La co-somministrazione di rilpivirina con altri NNRTI non è raccomandata.
<i>Inibitori della proteasi (IP) dell'HIV – con co-somministrazione di ritonavir a basse dosi</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg una volta al giorno	AUC darunavir ↔ C_{\min} darunavir ↓ 11% C_{\max} darunavir ↔ AUC rilpivirina ↑ 130% C_{\min} rilpivirina ↑ 178% C_{\max} rilpivirina ↑ 79% (inibizione degli enzimi CYP3A)	L'uso concomitante di rilpivirina con inibitori della proteasi potenziati con ritonavir genera un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, ma non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Lopinavir/ritonavir (capsule morbide in gel)*# 400/100 mg due volte al giorno	AUC lopinavir ↔ C_{\min} lopinavir ↓ 11% C_{\max} lopinavir ↔ AUC rilpivirina ↑ 52% C_{\min} rilpivirina ↑ 74% C_{\max} rilpivirina ↑ 29% (inibizione degli enzimi CYP3A)	
Altri IP potenziati (<i>boosted</i>) (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Non studiato.	
<i>Inibitori della proteasi (IP) dell'HIV – senza co-somministrazione di ritonavir a basse dosi</i>		
IP non potenziati (<i>unboosted</i>) (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Non studiato. Si prevede un aumento dell'esposizione a rilpivirina. (inibizione degli enzimi CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Antagonisti del recettore delle chemochine CCR5		
Maraviroc	Non studiato. Non si prevede alcun'interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Inibitori dell'attività "strand transfer" dell'integrase dell'HIV		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Altri antivirali		
Ribavirina	Non studiato. Non si prevede alcun'interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 25% rilpivirina C _{max} ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ALTRI FARMACI		
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenorbitale Fenitoina	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a questi anticonvulsivanti come co-somministrazione. Può manifestarsi una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
ANTIMICOTICI AZOLICI		
Chetoconazolo*# 400 mg una volta al giorno	AUC chetoconazolo ↓ 24% C _{min} chetoconazolo ↓ 66% C _{max} chetoconazolo ↔ (induzione di CYP3A a causa di alte dosi di rilpivirina nello studio) AUC rilpivirina ↑ 49% C _{min} rilpivirina ↑ 76% C _{max} rilpivirina ↑ 30% (inibizione degli enzimi CYP3A)	Alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando rilpivirina è co-somministrato con chetoconazolo.
Fluconazolo Itraconazolo Posaconazolo Voriconazolo	Non studiato. L'uso concomitante di EDURANT con antimicotici azolici può generare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (inibizione degli enzimi CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ANTIMICOBATTERICI		
Rifabutina* 300 mg una volta al giorno [†]	AUC rifabutina ↔ C _{min} rifabutina ↔ C _{max} rifabutina ↔ AUC 25-O-desacetil-rifabutina ↔ C _{min} 25-O-desacetil-rifabutina ↔ C _{max} 25-O-desacetil-rifabutina ↔	Durante la co-somministrazione di rilpivirina con rifabutina, la dose di rilpivirina deve essere aumentata da 25 mg una volta al giorno a 50 mg una volta al giorno. Quando termina la co-somministrazione con rifabutina,

300 mg una volta al giorno (+ 25 mg di rilpivirina una volta al giorno)	rilpivirina AUC ↓ 42% rilpivirina C _{min} ↓ 48% rilpivirina C _{max} ↓ 31%	la dose di rilpivirina deve essere diminuita a 25 mg una volta al giorno.
300 mg una volta al giorno (+ 50 mg di rilpivirina una volta al giorno)	rilpivirina AUC ↑ 16%* rilpivirina C _{min} ↔* rilpivirina C _{max} ↑ 43%*	* rispetto a 25 mg di rilpivirina da sola una volta al giorno (induzione degli enzimi CYP3A)
Rifampicina*# 600 mg una volta al giorno	AUC rifampicina ↔ C _{min} rifampicina, NA C _{max} rifampicina ↔ AUC 25-desacetil-rifampicina ↓ 9% C _{min} 25-desacetil-rifampicina, NA C _{max} 25-desacetil-rifampicina ↔ AUC rilpivirina ↓ 80% C _{min} rilpivirina ↓ 89% C _{max} rilpivirina ↓ 69% (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a rifampicina, come co-somministrazione è probabile che comporti una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
Rifapentina	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a rifapentina, come co-somministrazione è probabile che comporti una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
ANTIBIOTICI MACROLIDI		
Clarithromicina Eritromicina	Non studiato. Si prevede un aumento dell'esposizione a rilpivirina. (inibizione degli enzimi CYP3A)	Se possibile, devono essere considerate alternative terapeutiche come azitromicina.
GLUCOCORTICOIDI		
Desametasone (sistematico, eccetto come dose singola)	Non studiato. Si prevedono riduzioni dose dipendente delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a desametasone sistematico (eccetto come dose singola), come co-somministrazione, può manifestarsi una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3). Devono essere considerate alternative terapeutiche, in particolare per un uso a lungo termine.
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
Omeprazolo*# 20 mg una volta al giorno	AUC omeprazolo ↓ 14% C _{min} omeprazolo, NA C _{max} omeprazolo ↓ 14% AUC rilpivirina ↓ 40% C _{min} rilpivirina ↓ 33% C _{max} rilpivirina ↓ 40% (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a inibitori della pompa protonica, come co-somministrazione è probabile che comporti una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).

Lansoprazolo Rabeprazolo Pantoprazolo Esomeprazolo	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	
ANTAGONISTI DEI RECETTORI HISTAMINERGICI H₂		
Famotidina*# dose singola da 40 mg assunta 12 ore prima di rilpivirina	AUC rilpivirina ↓ 9% C _{min} rilpivirina, NA C _{max} rilpivirina ↔	L'associazione di rilpivirina e antagonisti dei recettori H ₂ deve essere impiegata con particolare cautela. Devono essere utilizzati solo gli antagonisti dei recettori H ₂ che possono essere dosati una volta al giorno. Deve essere usato un rigoroso programma di dose, con l'assunzione degli antagonisti dei recettori H ₂ almeno 12 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di rilpivirina.
Famotidina*# dose singola da 40 mg assunta 2 ore prima di rilpivirina	AUC rilpivirina ↓ 76% C _{min} rilpivirina, NA C _{max} rilpivirina ↓ 85% (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	
Famotidina*# dose singola da 40 mg assunta 4 ore dopo di rilpivirina	AUC rilpivirina ↑ 13% C _{min} rilpivirina, NA C _{max} rilpivirina ↑ 21%	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Non studiato. (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	
ANTIACIDI		
Antiacidi (ad esempio, idrossido di alluminio o magnesio, calcio carbonato)	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	L'associazione di rilpivirina e antiacidi deve essere impiegata con particolare cautela. Gli antiacidi devono essere somministrati almeno 2 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di rilpivirina.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone* 60-100 mg una volta al giorno, dose personalizzata	AUC R(-) metadone ↓ 16% C _{min} R(-) metadone ↓ 22% C _{max} R(-) metadone ↓ 14% AUC rilpivirina ↔* C _{min} rilpivirina ↔* C _{max} rilpivirina ↔* * in base a controlli storici.	Non occorre alcun aggiustamento della dose, quando si inizia la co-somministrazione di metadone con rilpivirina. Tuttavia, si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, poiché in alcuni pazienti può essere necessario aggiustare la terapia di mantenimento con metadone.
ANTIIARITMICI		
Digossina*	digossina AUC ↔ digossina C _{min} NA digossina C _{max} ↔	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
ANTICOAGULANTI		
Dabigatran etexilato	Non studiato. Non si può escludere un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran. (inibizione di P-gp intestinale)	L'associazione di rilpivirina e dabigatran etexilato deve essere utilizzata con cautela.
ANTIDIABETICI		
Metformina* 850 mg dose singola	metformina AUC ↔ metformina C _{min} NA metformina C _{max} ↔	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.

PRODOTTI ERBORISTICI		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a prodotti contenenti l'Erba di San Giovanni poiché può manifestarsi una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
ANALGESICI		
Paracetamolo*# 500 mg dose singola	AUC paracetamolo ↔ C_{min} paracetamolo, NA C_{max} paracetamolo ↔ AUC rilpivirina ↔ C_{min} rilpivirina ↑ 26% C_{max} rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Etinilestradiolo* 0,035 mg una volta al giorno Noretindrone* 1 mg una volta al giorno	AUC etinilestradiolo ↔ C_{min} etinilestradiolo ↔ C_{max} etinilestradiolo ↑ 17% AUC noretindrone ↔ C_{min} noretindrone ↔ C_{max} noretindrone ↔ AUC rilpivirina ↔* C_{min} rilpivirina ↔* C_{max} rilpivirina ↔* * in base a controlli storici.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Atorvastatina*# 40 mg una volta al giorno	AUC atorvastatina ↔ C_{min} atorvastatina ↓ 15% C_{max} atorvastatina ↑ 35% AUC rilpivirina ↔ C_{min} rilpivirina ↔ C_{max} rilpivirina ↓ 9%	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg dose singola	AUC sildenafil ↔ C_{min} sildenafil, NA C_{max} sildenafil ↔ AUC rilpivirina ↔ C_{min} rilpivirina ↔ C_{max} rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Vardenafil Tadalafil	Non studiato.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

* L'interazione fra rilpivirina e il medicinale è stata valutata in uno studio clinico. Sono state previste tutte le altre interazioni farmaco-farmaco evidenziate.

Lo studio d'interazione è stato condotto con una dose maggiore di quella raccomandata per rilpivirina, valutando l'effetto massimo sul medicinale co-somministrato. La raccomandazione della dose è applicabile alla dose raccomandata di rilpivirina da 25 mg una volta al giorno.

† Questo studio di interazione è stato condotto con una dose più alta di rilpivirina rispetto a quella raccomandata.

Medicinali che prolungano il QT

Esistono informazioni limitate sul potenziale di un'interazione farmacodinamica fra rilpivirina e medicinali che prolungano l'intervallo QTc nell'ECG. In uno studio condotto in soggetti sani, è stato dimostrato che dosi superiori a quelle terapeutiche di rilpivirina (75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno) hanno prolungato l'intervallo QTc nell'ECG (vedere paragrafo 5.1). EDURANT deve essere utilizzato con cautela, se co-somministrato con un medicinale noto per provocare un rischio di *torsione di punta*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) indica l'assenza di tossicità malformativa o feto / neonatale di rilpivirina (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2). In gravidanza sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina, pertanto la carica virale deve essere attentamente monitorata.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di rilpivirina può essere preso in considerazione durante la gravidanza, se necessario.

Allattamento

Non è noto se rilpivirina venga escreta nel latte materno. Rilpivirina viene escreto nel latte dei ratti. Le madri devono essere informate di non allattare con latte materno se sono in terapia con rilpivirina, per le potenziali reazioni avverse da rilpivirina nei neonati allattati con latte materno.

Per evitare la trasmissione dell'HIV al bambino, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto di rilpivirina sulla fertilità umana. Negli studi condotti sugli animali non sono stati riscontrati effetti clinicamente rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

EDURANT non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, affaticamento, capogiro e sonnolenza sono stati riportati in alcuni pazienti che hanno assunto EDURANT e ciò deve essere considerato nel valutare la capacità del paziente di guidare o usare i macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il programma di sviluppo clinico (1.368 pazienti degli studi clinici di fase 3, controllati, TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE)), il 55,7% dei soggetti ha manifestato almeno una reazione avversa al farmaco (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate ($\geq 2\%$) che erano almeno di moderata intensità sono state depressione (4.1%), cefalea (3.5%), insonnia (3.5%), eruzione cutanea (2.3%) e dolore addominale (2.0%). Le più frequenti ADRs gravi correlate al trattamento sono state segnalate in 7 (1.0%) pazienti trattati con rilpivirina. La durata media di esposizione per i pazienti arruolati nel braccio dello studio con rilpivirina e con efavirenz è stata rispettivamente di 104,3 settimane e di 104,1 settimane. Le ADR si sono verificate maggiormente nelle prime 48 settimane di trattamento.

Le alterazioni degli esami di laboratorio, riscontrate in seguito al trattamento in questione, (grado 3 o grado 4), ritenute ADR, riportate in pazienti trattati con EDURANT, sono state aumento dell'amilasi pancreatico (3.8%), aumento AST (2.3%), aumento ALT (1.6%), aumento del colesterolo LDL (a digiuno, 1.5%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (1.2%), aumento della lipasi (0.9%), aumento della bilirubina (0.7%), aumento dei trigliceridi (a digiuno, 0.6%), diminuzione dell'emoglobina (0.1%), diminuzione della conta piastrinica (0.1%), e aumento del colesterolo totale (a digiuno, 0.1%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 sono riportati in forma sintetica le reazioni avverse segnalate in pazienti adulti trattati con rilpivirina.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (*system organ class*, SOC) e secondo la categoria di frequenza. La categoria di frequenza è definita come, molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$). All'interno di ogni categoria di frequenza, le ADR sono riportate in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 2: Reazioni avverse riportate in pazienti adulti trattati con rilpivirina infetti da HIV, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali (dati aggregati provenienti dall'analisi alla settimana 96 degli studi di fase 3 ECHO e THRIVE) N=686		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Categoria di frequenza	ADR (rilpivirina + BR)
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	diminuzione della conta leucocitaria diminuzione dell'emoglobina diminuzione della conta piastrinica
Disturbi del sistema immunitario	non comune	sindrome da riattivazione immunitaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune	aumento del colesterolo totale (a digiuno) aumento del colesterolo LDL (a digiuno)
	comune	diminuzione dell'appetito aumento dei trigliceridi (a digiuno)
Disturbi psichiatrici	molto comune	insonnia
	comune	sogni anormali depressione disturbi del sonno umore depresso
Patologie del sistema nervoso	molto comune	cefalea capogiri
	comune	sonnolenza
Patologie gastrointestinali	molto comune	nausea aumento amilasi pancreatici
	comune	dolore addominale vomito aumento delle lipasi disturbo addominale secchezza della bocca
Patologie epatobiliari	molto comune	aumento delle transaminasi
	comune	aumento della bilirubina
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	affaticamento

BR= regime di background

N= numero di soggetti

Alterazioni negli esami di laboratorio

Nell'analisi alla settimana 96 degli studi clinici di fase 3 ECHO e THRIVE, nel braccio rilpivirina la variazione media dal basale del colesterolo totale (a digiuno) è stata di 5 mg/dl, del colesterolo HDL (a digiuno) di 4 mg/dl, del colesterolo LDL (a digiuno) di 1 mg/dl e dei trigliceridi (a digiuno) di -7 mg/dl.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti con infezione da HIV con severa immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale combinata (CART), è possibile che s'instauri una reazione infiammatoria verso infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves ed epatite autoimmune); tuttavia il tempo all'insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (da 12 a 18 anni di età)

Coorte 1 di TMC278-C213

La valutazione della sicurezza si è basata sull'analisi alla settimana 48 della Coorte 1 dello studio di fase 2 TMC278-C213, a singolo braccio, in aperto, in cui 36 pazienti adolescenti con infezione HIV-1 mai sottoposti al trattamento antiretrovirale del peso di almeno 32 kg hanno assunto rilpivirina (25 mg una volta al giorno) in associazione con altri agenti antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana dell'esposizione per i pazienti era 63,5 settimane. Non ci sono stati pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di ADR. Non sono state identificate nuove ADR rispetto a quelle osservate negli adulti.

La maggior parte delle ADR è stata di grado 1 o 2. Le ADR più comuni segnalate nella Coorte 1 dello studio TMC278-C213 (di tutti i gradi, maggiori o uguali al 10%) sono state cefalea (19,4%), depressione (19,4%), sonnolenza (13,9%) e nausea (11,1%). Non sono state riportate anomalie di laboratorio di grado 3-4 per AST/ALT o ADR di grado 3-4 di incremento delle transaminasi.

Non sono state individuate nuove problematiche di sicurezza nell'analisi alla settimana 240 della Coorte 1 dello studio TMC278-C213 negli adolescenti.

Popolazione pediatrica (da 2 a meno di 12 anni)

Coorte 2 di TMC278-C213

La Coorte 2 dello studio di fase 2 in aperto a braccio singolo TMC278-C213, era intesa a valutare la sicurezza delle dosi adattate in base al peso di rilpivirina 12,5, 15 e 25 mg una volta al giorno in pazienti infettati da HIV-1 (età: da 6 a meno di 12 anni; peso: almeno 17 kg) mai sottoposti al trattamento antiretrovirale (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana dell'esposizione per i pazienti nell'analisi alla settimana 48 (inclusa l'estensione successiva alla settimana 48) era 69,5 settimane (range da 35 a 218).

Tutti le ADR sono state lievi o moderate. Le ADR riportate in almeno 2 partecipanti, indipendentemente dalla gravità, sono state: riduzione dell'appetito (3/18, 16,7%), vomito (2/18, 11,1%), aumento delle ALT (2/18, 11,1%), aumento delle AST (2/18, 11,1%) ed eruzione cutanea (2/18, 11,1%). Non ci sono stati pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa delle ADR. Non sono state identificate nuove ADR rispetto a quelle osservate negli adulti.

TMC278HTX2002

Lo studio di fase 2 in aperto a braccio singolo TMC278HTX2002 è stato disegnato per valutare la sicurezza delle dosi adattate in base al peso di rilpivirina 12,5, 15 e 25 mg una volta al giorno in pazienti infettati da HIV-1 (età: da 2 a meno di 12 anni; peso: almeno 10 kg) con soppressione virologica (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana dell'esposizione per i pazienti nell'analisi alla settimana 48 era 48,4 settimane (range da 47 a 52).

Tutti le ADR sono state lievi o moderate. Le ADR riportate in almeno 2 partecipanti, indipendentemente dalla gravità, sono state: vomito (4/26, 15,4%), dolore addominale (3/26, 11,5%), nausea (2/26, 7,7%), aumento delle ALT (3/26, 11,5%), aumento delle AST (2/26, 7,7%), e riduzione dell'appetito (2/26, 7,7%). Non ci sono stati pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa delle ADR. Non sono state identificate nuove ADR rispetto a quelle osservate negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di rilpivirina nei bambini di età inferiore a 2 anni o con peso inferiore a 14 kg non sono state stabilite.

Altre popolazioni speciali

Pazienti con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

Nei pazienti coinfetti dai virus dell'epatite B o C in trattamento con rilpivirina, l'incidenza dell'aumento degli enzimi epatici è stata maggiore rispetto a quella riscontrata in pazienti non coinfetti trattati con rilpivirina. Questa osservazione è stata la stessa del braccio di trattamento con efavirenz. La farmacocinetica di rilpivirina in pazienti coinfetti è stata paragonabile a quella dei pazienti senza coinfezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da EDURANT. L'esperienza di sovradosaggio con rilpivirina nell'uomo è limitata. Sintomi di sovradosaggio possono includere cefalea, nausea, capogiro e/o sogni anomali. Il trattamento del sovradosaggio di rilpivirina consiste in misure di supporto generali, tra cui il monitoraggio dei segni vitali, l'ECG (intervallo QT) e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Un'ulteriore gestione deve essere svolta come indicato clinicamente o come raccomandato dal centro antiveneni nazionale, se disponibile. Poiché rilpivirina mostra un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi riesca a eliminare quantità significative di principio attivo dal sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale per uso sistematico, inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AG05.

Meccanismo di azione

Rilpivirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI) diarilpirimidinico dell'HIV-1. L'attività di rilpivirina è mediata dall'inibizione non competitiva della trascrittasi inversa dell'HIV-1. Rilpivirina non inibisce la DNA polimerasi cellulare α , β e γ umana.

Attività antivirale *in vitro*

Rilpivirina mostra un'attività contro ceppi di laboratorio dell'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild type*) in una linea dei linfociti T con infezione acuta e con valori medi di EC₅₀ per HIV-1/IIIB di 0,73 nM (0,27 ng/ml). Benché rilpivirina abbia dimostrato di possedere una limitata attività contro il virus dell'HIV-2 *in vitro*, con valori di EC₅₀ compresi fra 2.510 e 10.830 nM (da 920 a 3.970 ng/ml) e in assenza di dati clinici, il trattamento dell'infezione da HIV-2 con rilpivirina non è raccomandato.

Rilpivirina ha anche dimostrato di possedere un'attività antivirale contro un ampio campione rappresentativo di isolati primari del gruppo M dell'HIV-1 (sottotipi A, B, C, D, F, G e H), con valori di EC₅₀ compresi fra 0,07 e 1,01 nM (da 0,03 a 0,37 ng/ml) e, isolati primari del gruppo O compresi fra 2,88 e 8,45 nM (da 1,06 a 3,10 ng/ml).

Resistenza

In colture cellulari

Sono stati selezionati in colture cellulari ceppi resistenti a rilpivirina partendo dall'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild type*) di origini e sottotipi differenti e da HIV-1 resistente agli NNRTI. Le mutazioni associate a resistenza più comunemente osservate comprendevano L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

La resistenza a rilpivirina è stata determinata come un valore di fold change (FC) dell'EC₅₀ al di sopra del *cut-off* biologico (*biological cut-off* – BCO) del test.

Pazienti adulti mai sottoposti al trattamento

Per l'analisi di resistenza, è stata usata una definizione più ampia di fallimento viologico rispetto all'analisi di efficacia primaria. Nell'analisi di resistenza aggregata alla settimana 48, derivante dagli

studi clinici di fase 3, 62 fallimenti virologici (su un totale di 72) nel braccio di trattamento con rilpivirina presentavano dati di resistenza al basale e al momento del fallimento. In questa analisi le mutazioni associate a resistenza all'NNRTI sviluppatesi in almeno 2 fallimenti virologici con rilpivirina erano: V90I, K101E, E138K, E138Q, Y181C, V189I, H221Y e F227C. Negli studi clinici, la presenza delle mutazioni V90I e V189I, al basale, non ha inciso sulla risposta. La sostituzione E138K è emersa più frequentemente durante il trattamento con rilpivirina, comunemente in combinazione con la sostituzione M184I. Nell'analisi alla settimana 48, 31 su 62 fallimenti virologici con rilpivirina avevano mutazioni associate a resistenza a NNRTI e NRTI concomitanti; 17 di questi 31 avevano la combinazione di E138K e M184I. Le mutazioni più comuni erano le stesse nelle analisi alla settimana 48 e settimana 96.

Nell'analisi di resistenza aggregata alla settimana 96, sono stati osservati bassi tassi di fallimento virologico nelle seconde 48 settimane di trattamento rispetto alle prime 48 settimane. Dalla settimana 48 alla settimana 96 si sono verificati ulteriori 24 (3,5%) e 14 (2,1%) fallimenti virologici rispettivamente nel braccio rilpivirina e nel braccio efavirenz. Di questi fallimenti virologici, 9 su 24 e 4 su 14 erano in pazienti con carica virale al basale < 100.000 copie/ml, rispettivamente.

Pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e meno di 18 anni mai sottoposti al trattamento

Nell'analisi di resistenza alla settimana 240 della Coorte 1 dello studio TMC278-C213, le mutazioni associate alla resistenza (resistance-associated mutations, RAM) a rilpivirina sono state osservate nel 46,7% (7/15) dei soggetti con fallimento virologico e dati genotipici post-basale. Tutti i soggetti con RAM a rilpivirina avevano anche almeno 1 RAM a NRTI emergente al trattamento all'ultimo time point post-basale con i dati genotipici.

Soggetti pediatrici di età compresa tra 6 e meno di 12 anni mai sottoposti al trattamento

Nell'analisi della resistenza finale della Coorte 2 di TMC278-C213 sono state osservate RAM a rilpivirina nell'83,3% (5/6) dei soggetti con dati genotipici post-basale; di questi 2 su 6 si sono verificati entro le prime 48 settimane e 4 soggetti con RAM a rilpivirina hanno avuto almeno 1 RAM emergente dal trattamento a NRTI all'ultimo punto temporale post-basale con dati genotipici.

Soggetti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 12 anni con soppressione virologica

Nello studio TMC278HTX2002 nessun soggetto ha manifestato fallimento virologico e non si è osservata nessuna resistenza emergente dal trattamento.

Considerando tutti i dati disponibili *in vitro* e *in vivo* nei soggetti mai sottoposti al trattamento, è probabile che le mutazioni associate a resistenza di seguito riportate, se presenti al basale, possano incidere sull'attività di rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, e M230L.

Queste mutazioni associate alla resistenza di rilpivirina devono costituire solo una guida per l'utilizzo di EDURANT nella popolazione mai sottoposta al trattamento. Queste mutazioni associate alla resistenza sono derivate dai dati di studi *in vivo* che coinvolgono solamente soggetti mai sottoposti al trattamento e pertanto non possono essere usati per predire l'attività di rilpivirina in soggetti che hanno fallito virologicamente un regime contenente un antiretrovirale.

Come con altri medicinali antiretrovirali, i test di resistenza devono costituire una guida per l'utilizzo di EDURANT.

Resistenza crociata

Virus mutanti sito-specifici resistenti agli NNRTI

In un campione rappresentativo di 67 ceppi di laboratorio ricombinanti di HIV-1 con una mutazione associata a resistenza, in posizione della trascrittasi inversa, a NNRTI, comprese le più comunemente riscontrate K103N e Y181C, rilpivirina ha mostrato un'attività antivirale contro 64 (96%) di questi ceppi. Le singole mutazioni associate a resistenza con una perdita di sensibilità a rilpivirina sono state: K101P, Y181I e Y181V. La sostituzione K103N da sola non ha comportato una riduzione della suscettibilità a rilpivirina ma la combinazione di K103N e L100I è risultata in una riduzione della suscettibilità di 7 volte alla rilpivirina.

Isolati clinici ricombinanti

Il 62% di 4.786 isolati clinici ricombinanti dell'HIV-1, resistenti a efavirenz e/o a nevirapina, ha mantenuto una sensibilità a EDURANT (FC \leq BCO).

Pazienti adulti con infezione da HIV-1 mai sottoposti al trattamento

Nell'analisi aggregata della resistenza alla settimana 96 degli studi clinici di fase 3 (ECHO e THRIVE), 42 su 86 pazienti con fallimenti virologici per il trattamento con rilpivirina hanno mostrato resistenza emergente dal trattamento con rilpivirina (analisi genotipica). In questi pazienti, è stata osservata resistenza crociata fenotipica come segue: etravirina 32/42, efavirenz 30/42 e nevirapina 16/42. Nei pazienti con una carica virale al basale \leq 100.000 copie/ml, 9 su 27 pazienti con fallimento virologico a rilpivirina hanno mostrato resistenza emergente dal trattamento con rilpivirina (analisi genotipica), con la seguente frequenza di resistenza crociata fenotipica: etravirina 4/9, efavirenz 3/9 e nevirapina 1/9.

Effetti sull'elettrocardiogramma

L'effetto di rilpivirina alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno sull'intervallo QTcF, è stato valutato in uno studio di *crossover*, randomizzato, controllato con placebo e principio attivo (moxifloxacina 400 mg una volta al giorno) in 60 adulti sani, con 13 misurazioni in 24 ore allo *steady-state*. EDURANT somministrato alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno, non è associato ad alcun effetto clinicamente rilevante sul QTc.

Per dosi superiori a quelle terapeutiche di 75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno di rilpivirina valutate in soggetti adulti sani, le differenze medie massime (95% margine superiore di confidenza) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo e dopo correzione del basale sono risultate pari a 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) msec, rispettivamente.

La somministrazione allo *steady-state* di una dose di rilpivirina di 75 mg una volta al giorno e di 300 mg una volta al giorno, ha generato rispettivamente una C_{max} media di circa 2,6 volte e 6,7 volte superiore alla C_{max} media allo *steady-state* osservata con la dose raccomandata di rilpivirina di 25 mg una volta al giorno.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione adulta

Soggetti adulti mai sottoposti al trattamento

L'evidenza dell'efficacia di rilpivirina si basa sulle analisi dei dati, relativi a 2 studi clinici di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE) della durata di 96 settimane. Gli studi avevano disegno identico, ad eccezione del regime di *background* (BR). Nell'analisi di efficacia alla settimana 96, è stato valutato il tasso di risposta virologica [carica virale non individuabile confermata (< 50 copie di HIV-1 RNA/ml)] in pazienti in trattamento con una dose di rilpivirina da 25 mg una volta al giorno oltre al BR rispetto al tasso di risposta dei pazienti trattati con una dose di efavirenz da 600 mg una volta al giorno oltre a un BR. In ciascuno studio è stata osservata un'efficacia analoga per rilpivirina dimostrando la non inferiorità rispetto a efavirenz.

Sono stati arruolati pazienti infettati da HIV-1, mai trattati con antiretrovirali, con un HIV-RNA plasmatico ≥ 5.000 copie/ml e sono stati sottoposti a *screening* di sensibilità agli N(t)RTI e di assenza di mutazioni specifiche associate a resistenza agli NNRTI. In ECHO, il BR stabilito comprendeva gli N(t)RTIs, tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina. In THRIVE, il BR era costituito da 2 N(t)RTI selezionati dallo sperimentatore: tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina o zidovudina più lamivudina o abacavir più lamivudina. In ECHO, la randomizzazione era stratificata secondo la carica virale allo *screening*. In THRIVE, la randomizzazione era stratificata secondo la carica virale allo *screening* e il BR degli N(t)RTI.

Sono stati analizzati i dati di 690 pazienti dello studio ECHO e 678 di THRIVE, che avevano completato 96 settimane di trattamento o che avevano interrotto lo studio anzitempo.

Nell'analisi aggregata di ECHO e THRIVE, i dati demografici e le caratteristiche al basale erano equilibrate fra il braccio di trattamento con rilpivirina e quello con efavirenz. La tabella 3 visualizza le caratteristiche patologiche basali dei pazienti nei bracci di trattamento con rilpivirina ed efavirenz.

Tabella 3: Caratteristiche patologiche basali di pazienti adulti con infezione da HIV-1, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali, negli studi clinici ECHO e THRIVE (analisi aggregate)		
	Dati aggregati provenienti dagli studi ECHO e THRIVE	
	Rilpivirina + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
Caratteristiche patologiche basali		
RNA dell'HIV-1 medio plasmatico al basale, \log_{10} copie/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Conta cellulare (range) CD4+ basale mediana, $\times 10^6$ cellule/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)
Percentuale di pazienti con: Coinfezione da virus dell'epatite B/C	7,3%	9,5%
Percentuale di pazienti con i seguenti BR tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina zidovudina più lamivudina abacavir più lamivudina	80,2% 14,7% 5,1%	80,1% 15,1% 4,8%

BR = regime di background

La tabella 4 che segue, mostra risultati dell'analisi di efficacia alla settimana 48 e alla settimana 96 per pazienti trattati con rilpivirina e pazienti trattati con efavirenz, provenienti dai dati aggregati degli studi clinici ECHO e THRIVE. Il tasso di risposta alla settimana 96 (carica virale confermata non rilevabile < 50 HIV-1 RNA copie/ml) era paragonabile tra il braccio rilpivirina e il braccio efavirenz. L'incidenza di fallimenti virologici era maggiore nel braccio rilpivirina rispetto al braccio efavirenz alla settimana 96; tuttavia la maggior parte dei fallimenti virologici si sono verificati nelle prime 48 settimane di trattamento.

L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi alla settimana 96 è stata maggiore nel braccio efavirenz rispetto al braccio rilpivirina. La maggior parte delle interruzioni si è verificata nelle prime 48 settimane di trattamento.

Tabella 4: Outcome viologici in soggetti adulti negli studi ECHO e THRIVE (analisi dati aggregati alla settimana 48 (primario) e 96; TLOVR* popolazione ITT)						
	Outcome nell'analisi alla settimana 48			Outcome nell'analisi alla settimana 96		
	Rilpivirina + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Differenza osservata (IC 95%)[±]	Rilpivirina + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Differenza osservata (IC 95%)[±]
Risposta (confermata < 50 copie di HIV-1 RNA/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)
Non-risposta						
Fallimento viologico [†]						
Totale	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Decessi	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Interruzioni a causa di eventi avversi (EA)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Interruzioni per motivi non legati ad EA	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND

Risposta per sottocategoria						
Per regime di background NRTI						
Tenofovir/emtricitabina	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)
Zidovudina/lamivudina	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)
Abacavir/lamivudina	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)
Per carica virale al basale (copie/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)
Per conta CD4 al basale (10^6 cellule/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= background regimen; IC = intervallo di confidenza; N = numero di pazienti per gruppo di trattamento; ND= non determinato.

* Tempo fino alla mancata risposta virologica della popolazione *intent-to-treat*.

± Basato su approssimazione normale

§ Soggetti che hanno raggiunto risposta virologica (due cariche virali consecutive < 50 copie/ml), mantenuta fino alla settimana 48 compresa.

Differenza prevista dei tassi di risposta (IC al 95%) per l'analisi alla settimana 48: 1,6% (-2,2%; 5,3%); e per l'analisi alla settimana 96: -0,4% (-4,6%; 3,8%); per entrambi valore P < 0,0001 (non inferiorità al margine del 12%) dal modello di regressione logistica, compresi i fattori di stratificazione e lo studio.

† Fallimento virologico nell'analisi aggregata di efficacia: include soggetti che erano *rebounder* (carica virale confermata ≥ 50 copie/ml dopo esser stato *responder*) o che non sono mai stati soppressi (carica virale non confermata < 50 copie/ml, in corso o interrotta a causa della mancanza o della perdita di efficacia).

¶ ad esempio, perdite al follow-up, per mancata compliance, ritiro del consenso informato.

Alla settimana 96, nell'analisi aggregata degli studi clinici ECHO e THRIVE [differenza di trattamento stimata (IC al 95%): 11,3 (-6,8; 29,4)] la variazione media rispetto al basale nella conta cellulare di CD4+ è stata di +228 x 10^6 cellule/l nel braccio di trattamento con rilpivirina e di +219 x 10^6 cellule/l nel braccio di trattamento con efavirenz.

La Tabella 5 mostra il risultato della resistenza per i pazienti con fallimento virologico definito dal protocollo, e genotipi accoppiati (al basale e fallimento) dall'analisi aggregata di resistenza alla settimana 96.

Tabella 5: Risultato resistenza per NRTI in regime di background usati (dati aggregati dagli studi clinici ECHO e THRIVE nell'analisi di resistenza alla settimana 96)				
	tenofovir/ emtricitabina	zidovudina/ lamivudina	abacavir/ lamivudina	Tutti*
Trattati-Rilpivirina				
Resistenza [#] a emtricitabina/lamivudina % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistenza a rilpivirina % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Trattati-Efavirenz				
Resistenza a emtricitabina/lamivudina % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistenza a efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Il numero di pazienti con fallimento viologico e genotipi appaiati (al basale e fallimento) sono stati 71,11, e 4 per rilpivirina e 30,10 e 2 per efavirenz, per i regimi tenofovir/emtricitabina, zidovudina/lamivudina, e abacavir/lamivudina, rispettivamente.

Resistenza è stata definita come l'emergere di eventuali mutazioni associate a resistenza al fallimento.

Per questi pazienti il fallimento della terapia con rilpivirina e che hanno sviluppato resistenza a rilpivirina, è stata generalmente osservata la resistenza crociata ad altri NNRTI approvati (etravirina, efavirenz, nevirapina).

TMC278-C204 è uno studio clinico di fase 2b randomizzato, con controllo attivo, condotto in pazienti adulti infetti da HIV-1, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali, costituito da 2 parti: una parte iniziale di individuazione della dose eseguita parzialmente in cieco [dosi in cieco di rilpivirina] per un massimo di 96 settimane, seguita da una parte in aperto a lungo termine. Nella parte dello studio in aperto, i pazienti originariamente assegnati per randomizzazione a una delle tre dosi di rilpivirina sono stati tutti trattati con una dose di rilpivirina da 25 mg una volta al giorno, oltre a un BR, una volta scelta la dose per gli studi di fase 3. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto efavirenz 600 mg una volta al giorno, oltre a un BR in entrambe le parti dello studio. Il BR era costituito da 2 N(t)RTI selezionati dallo sperimentatore: zidovudina più lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina.

Lo studio TMC278-C204 ha arruolato 368 pazienti infetti da HIV-1, mai sottoposti al trattamento, con un HIV-RNA plasmatico ≥ 5.000 copie/ml, che avevano precedentemente ricevuto per ≤ 2 settimane un trattamento con un N(t)RTI o con un inibitore della proteasi, che non avevano mai utilizzato in precedenza alcun NNRTI e che sono stati sottoposti a *screening* di sensibilità agli N(t)RTI e di assenza di mutazioni associate alla resistenza specifiche agli NNRTI.

Alla settimana 96, la percentuale di pazienti con < 50 copie di HIV-1 RNA/ml in trattamento con una dose di rilpivirina da 25 mg (N=93), rispetto ai pazienti trattati con efavirenz (N=89) era rispettivamente del 76% e del 71%. L'aumento medio rispetto al basale delle conte di CD4+ è stato di 146×10^6 cellule/l nei pazienti trattati con una dose di rilpivirina da 25 mg e di 160×10^6 cellule/l in quelli trattati con efavirenz.

Di questi pazienti risultati *responder* alla settimana 96, il 74% che ha ricevuto rilpivirina è rimasto con una carica virale non dosabile (< 50 copie HIV-1 RNA/ml) alla settimana 240 rispetto all'81% dei pazienti che hanno ricevuto efavirenz. Non sono stati individuati problemi sulla sicurezza nelle analisi delle 240 settimane.

Popolazione pediatrica

Soggetti pediatrici di età compresa tra 12 e meno di 18 anni mai sottoposti al trattamento

La farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di rilpivirina 25 mg una volta al giorno, in combinazione con un regime di base selezionato dall'investigatore contenente due NRTI, sono state valutate nella Coorte 1 dello studio di fase 2, TMC278-C213, a singolo braccio, in aperto in soggetti adolescenti con infezione da HIV-1 mai sottoposti al trattamento antiretrovirale che pesavano almeno 32 kg. Questa analisi ha incluso 36 pazienti che avevano completato almeno 48 settimane di trattamento o che avevano interrotto prima.

I 36 soggetti avevano un'età mediana di 14,5 anni (range: da 12 a 17 anni), ed erano 55,6% donne, 88,9% neri e 11,1% asiatici. La mediana di HIV-1 RNA plasmatico al basale era $4,8 \log_{10}$ copie per mL, e la conta delle cellule CD4+ mediana al basale era 414×10^6 cellule/l (range: da 25 a 983×10^6 cellule/l).

La Tabella 6 riepiloga i risultati degli outcome viologici alla Settimana 48 e alla Settimana 240 per la Coorte 1 dello studio TMC278-C213. Entro la settimana 48, 6 soggetti hanno interrotto il trattamento a causa del fallimento viologico e 3 soggetti hanno interrotto il trattamento oltre la Settimana 48. Un soggetto ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso alla Settimana 48 e nessun altro soggetto ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi nell'analisi alla Settimana 240.

Tabella 6: Outcome virologici in soggetti adolescenti nella Coorte 1 di TMC278-C213 – analisi alla settimana 48 e alla settimana 240; ITT-TLOVR*

	Settimana 48 N=36	Settimana 240 N=32
Risposta (confermata < 50 copie di HIV-1 RNA/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)
Non-risposta		
Fallimento virologico [±]		
Totale	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)
Aumento della conta delle cellule CD4+ (media)	201,2 x 10 ⁶ cellule/l	113,6 x 10 ⁶ cellule/l

N = numero di pazienti per gruppo di trattamento.

* Tempo fino alla mancata risposta virologica della popolazione intent to treat.

§ Soggetti che hanno raggiunto risposta virologica (due cariche virali consecutive < 50 copie/ml), mantenuta fino alla settimana 48 e alla settimana 240.

± Fallimento virologico nell’analisi di efficacia: include soggetti che erano rebounder (carica virale confermata ≥ 50 copie/ml dopo esser stato responder) o che non sono mai stati virosoppressi (carica virale non confermata < 50 copie/ml, in corso o interrotta a causa della mancanza o della perdita di efficacia).

Soggetti pediatrici di età compresa tra 6 e meno di 12 anni mai sottoposti al trattamento

La farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia delle dosi di rilpivirina da 12,5, 15 e 25 mg una volta al giorno aggiustate sulla base del peso corporeo in combinazione con un BR scelto dallo sperimentatore contenente due NRTI sono state valutate nella Coorte 2 dello studio TMC278-C213, uno studio di fase 2 in aperto a braccio singolo in pazienti pediatrici infettati da HIV-1 di età compresa tra 6 e meno di 12 anni e peso corporeo di almeno 17 kg mai sottoposti al trattamento antiretrovirale. L’analisi alla settimana 48 ha incluso 18 soggetti: 17 soggetti (94,4%) hanno completato il periodo di trattamento di 48 settimane e 1 soggetto (5,6%) ha interrotto lo studio anticipatamente a causa del raggiungimento di un endpoint virologico. I 18 soggetti avevano un’età mediana di 9,0 anni (range: da 6 a 11 anni) e il peso mediano al basale era 25 kg (range: da 17 a 51 kg). L’88,9% erano neri e il 38,9% di sesso femminile. La carica virale plasmatica mediana al basale è stata 55 400 (range 567-149 000) copie/ml e la conta mediana assoluta di cellule CD4+ al basale è stata 432,5 × 10⁶ cellule/l (range 12-2 068 × 10⁶ cellule/l).

Il numero di soggetti con HIV-1 RNA <50 copie/ml alla settimana 48 è stato 13/18 (72,2%), mentre 3/18 soggetti (16,7%) avevano HIV-1 RNA ≥50 copie/ml alla settimana 48. Due soggetti con dati mancanti sulla carica virale alla settimana 48 sono comunque rimasti nello studio. La carica virale per questi 2 soggetti è stata <50 copie/ml, dopo la settimana 48. L’aumento mediano nelle CD4+ rispetto al basale è stato 220 × 10⁶ cellule/l (range da -520 a 635 × 10⁶ cellule/l) alla settimana 48.

Soggetti pediatrici con soppressione viologica di età compresa tra 2 e meno di 12 anni

La farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia delle dosi di rilpivirina da 12,5, 15 e 25 mg aggiustate sulla base del peso corporeo in combinazione con un BR scelto dallo sperimentatore sono state valutate in TMC278HTX2002, uno studio di fase 2 in aperto a braccio singolo in pazienti pediatrici infettati da HIV-1 con soppressione viologica, di età compresa tra 2 e meno di 12 anni e peso corporeo di almeno 10 kg. Tutti i partecipanti hanno completato il trattamento di 48 settimane.

I 26 soggetti avevano un’età mediana di 9,9 anni, il 61,5% era di sesso maschile, il 50% neri, il 26,9% asiatici e il 23,1% bianchi. Il peso mediano al basale era 28,1 kg (range da 16 a 60 kg). La carica virale per l’HIV-1 nel plasma al basale non era rilevabile (<50 copie/ml) in 25 soggetti (96,2%) e 1 soggetto

(3,8%) aveva una carica virale nel plasma al basale ≥ 50 copie/ml (125 copie/ml). La conta assoluta mediana delle cellule CD4+ al basale era $881,5 \times 10^6$ cellule/l (range da 458 a 1327×10^6 cellule/l).

Tutti i 26 soggetti trattati con rilpivirina (in combinazione con BR) erano virologicamente soppressi (carica virale plasmatica < 50 copie/ml) alla settimana 48. La variazione mediana nella conta delle CD4+ rispetto al basale è stata $- 27,5 \times 10^6$ cellule/l (range da $- 275$ a 279×10^6 cellule/l) alla settimana 48.

Gravidanza

Rilpivirina in associazione con un regime di background è stata valutata in una sperimentazione clinica su 19 donne in gravidanza durante il secondo e terzo trimestre e il post-partum. I dati farmacocinetici dimostrano che l'esposizione totale (AUC) a rilpivirina come parte di un regime antiretrovirale è stata di circa il 30% inferiore durante la gravidanza rispetto al post-partum (6-12 settimane). La risposta virologica è stata generalmente conservata durante tutto lo studio: delle 12 donne che hanno completato lo studio, 10 sono risultate virosopprese alla fine dello studio; nelle altre 2 donne è stato osservato un aumento della carica virale solo nel post-partum, per almeno 1 donna a causa di sospetta aderenza subottimale alla terapia. Non si è verificata alcuna trasmissione da madre a figlio in nessuno dei 10 neonati nati dalle madri che hanno completato la sperimentazione e per le quali era disponibile lo stato dell'HIV. Rilpivirina è stata ben tollerata durante la gravidanza e il post-partum. Non sono stati riscontrati nuovi risultati relativi alla sicurezza rispetto al profilo di sicurezza noto di rilpivirina negli adulti infetti da HIV-1 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di rilpivirina sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti infetti da HIV-1, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirale e in soppressione viologica, di età ≥ 6 anni e di peso ≥ 16 kg. L'esposizione a rilpivirina è stata generalmente inferiore nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto ai soggetti sani.

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, la concentrazione plasmatica massima di rilpivirina viene raggiunta generalmente entro 4-5 ore. La biodisponibilità assoluta di EDURANT non è nota.

Effetto del cibo sull'assorbimento

Quando EDURANT è stato assunto a digiuno, l'esposizione a rilpivirina è stata di circa il 40% inferiore rispetto a quella riscontrata con la somministrazione del medicinale accompagnata da un pasto calorico normale (533 kcal) o un pasto altamente calorico a elevato contenuto di grassi (928 kcal). Quando EDURANT è stato assunto solo con una bevanda nutrizionale ricca di proteine, le esposizioni sono risultate il 50% più basse rispetto a quelle dopo assunzione con un pasto. EDURANT **deve essere assunto durante un pasto** per ottenere l'assorbimento ottimale. L'assunzione di EDURANT a digiuno o accompagnata da una sola bevanda nutrizionale, può generare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, che può potenzialmente diminuire l'effetto terapeutico di EDURANT.

Distribuzione

Rilpivirina ha un'affinità di circa il 99,7% per le proteine plasmatiche *in vitro*, principalmente per l'albumina. Nell'uomo non è stata valutata la distribuzione di rilpivirina nei compartimenti diversi da quello plasmatico (ad esempio, nel liquido cerebrospinale, nelle secrezioni del tratto genitale).

Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* indicano che rilpivirina è sottoposta principalmente al metabolismo ossidativo mediato dal sistema del citocromo P450 (CYP) 3[°].

Eliminazione

L'emivita di eliminazione finale di rilpivirina è di circa 45 ore. Dopo la somministrazione orale di una singola dose di rilpivirina marcata con isotopo radioattivo ¹⁴C, la radioattività media che può essere rintracciata nelle feci e nelle urine è rispettivamente dell'85% e del 6,1%. Nelle feci rilpivirina non

modificata costituiva il 25% della dose somministrata. Nell'urina sono state individuate solo tracce di rilpivirina non modificata (< 1% della dose).

Informazioni supplementari su popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di rilpivirina in pazienti pediatrici infetti da HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale o con soppressione virologica, di età compresa tra 6 e meno di 18 anni, con peso corporeo di almeno 16 kg, trattati con il regime posologico raccomandato di rilpivirina basato sul peso, era comparabile o superiore (vale a dire, l'AUC è più alta del 39%, sulla base del modello farmacocinetico) rispetto a quelli ottenuti in pazienti adulti infetti da HIV-1 naïve al trattamento.

La farmacocinetica di rilpivirina nei pazienti pediatrici di età inferiore a 6 anni o peso inferiore a 16 kg non è stata formalmente valutata nei pazienti.

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di rilpivirina non varia all'interno dell'intervallo di età valutato (fra 18 e 78 anni), con solo 3 pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di EDURANT nei pazienti anziani. EDURANT deve essere usato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

Fra pazienti di sesso maschile e femminile non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nel profilo farmacocinetico di rilpivirina.

Razza

L'analisi sulla farmacocinetica di popolazione di rilpivirina nei pazienti con infezione da HIV non ha evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante della razza sull'esposizione a rilpivirina.

Compromissione epatica

Rilpivirina è metabolizzata ed eliminata principalmente a livello epatico. In uno studio clinico che ha posto a confronto 8 pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) con 8 pazienti di controllo corrispondenti, e 8 pazienti con compromissione epatica di grado moderato (Classe B di Child-Pugh) con 8 pazienti di controllo corrispondenti, l'esposizione a dosi multiple di rilpivirina è stata maggiore del 47% nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve e maggiore del 5% in quelli con compromissione epatica moderata. Non si può escludere, tuttavia, che la porzione non legata farmacologicamente attiva, possa aumentare in maniera significativa l'esposizione a rilpivirina nei pazienti con compromissione epatica moderata.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose, ma si consiglia cautela per i pazienti con compromissione epatica di grado moderato.

EDURANT non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh). Pertanto, EDURANT non è raccomandato nei pazienti con severa compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Coinfezione con i virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

L'analisi sulla farmacocinetica di popolazione nei pazienti ha evidenziato che la coinfezione del virus dell'epatite B e/o C, non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a rilpivirina.

Compromissione renale

Non è stato studiato il profilo farmacocinetico di rilpivirina nei pazienti affetti da compromissione renale. L'eliminazione di rilpivirina a livello renale è trascurabile. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale di grado lieve o moderato. Si deve usare cautela nel trattamento con EDURANT di pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale, poiché le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa

dell’alterazione dell’assorbimento del medicinale, della distribuzione e/o del metabolismo secondario alla disfunzione renale. Nei pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale, l’associazione di EDURANT e di un forte inibitore del CYP3A deve essere presa in considerazione solo se il beneficio supera il rischio. Poiché rilpivirina mostra un’elevata affinità per le proteine plasmatiche, è improbabile che l’emodialisi o la dialisi peritoneale riescano a eliminarne quantità significative (vedere paragrafo 4.2).

Gravidanza e post-partum

L’esposizione a rilpivirina totale dopo l’assunzione di 25 mg di rilpivirina una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale è stata inferiore in gravidanza (simile per il 2° e il 3° trimestre) rispetto al post-partum (vedere Tabella 7). La diminuzione dei parametri farmacocinetici di rilpivirina non legata (ovvero attiva) in gravidanza rispetto al post-partum è stata meno pronunciata rispetto a rilpivirina totale.

Nelle donne che hanno ricevuto 25 mg di rilpivirina una volta al giorno nel 2° trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di C_{\max} , AUC_{24h} e C_{\min} di rilpivirina totale sono stati rispettivamente 21%, 29% e 35% inferiori rispetto al post-partum; durante il 3° trimestre di gravidanza, i valori di C_{\max} , AUC_{24h} e C_{\min} sono stati rispettivamente 20%, 31% e 42% inferiori rispetto al post-partum.

Tabella 7: Risultati farmacocinetici di rilpivirina totale dopo la somministrazione di 25 mg di rilpivirina una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il 2° trimestre di gravidanza, il 3° trimestre di gravidanza e il post-partum			
Farmacocinetica di rilpivirina totale (media \pm DS, t_{\max}: mediana [intervallo])	Post-partum (6-12 settimane) (n=11)	2° trimestre di gravidanza (n=15)	3° trimestre di gravidanza (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 ± 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	2.714 ± 1.535	1.792 ± 711	1.762 ± 662

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dose ripetuta

La tossicità epatica associata all’induzione di enzimi epatici è stata osservata nei roditori. Nei cani, sono stati notati effetti come colestasi.

Studi di tossicità della riproduzione

Gli studi condotti negli animali non hanno mostrato alcuna tossicità embriofetale rilevante, né alcun effetto sulla funzione riproduttiva. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di teratogenicità con rilpivirina nei conigli e nei ratti. Le esposizioni (in base all’AUC) embriofetali a livelli ai quali non si osservano effetti avversi (*No Observed Adverse Effects Levels*, NOAEL) nei ratti e nei conigli erano rispettivamente di 15 e di 70 volte superiori all’esposizione riscontrata nell’uomo (età di almeno 12 anni e di peso superiore a 32 kg) con la dose raccomandata da 25 mg una volta al giorno.

Carcinogenesi e mutagenesi

Rilpivirina è stata sottoposta a valutazione del proprio potenziale cancerogeno mediante somministrazione tramite sonda gastrica a topi e ratti per un massimo di 104 settimane. Negli studi di cancerogenicità con dosi sperimentali minime, l’esposizione sistemica (in base all’AUC) a rilpivirina era maggiore di 12 volte (topi) e 1,4 volte (ratti) rispetto a quella prevista nell’uomo a una dose di 25 mg una volta al giorno. Nei ratti non sono state osservate neoplasie maligne farmaco-correlate. Nei topi, rilpivirina ha causato l’insorgenza di neoplasie maligne epatocellulari, in esemplari maschi e femmine. I riscontri epatocellulari osservati nei topi, possono essere specifici per l’ordine dei roditori.

Nel saggio di mutazione inversa di Ames *in vitro* e nel saggio di clastogenicità sul linfoma del topo *in vitro*, in assenza e in presenza di un sistema di attivazione metabolica, rilpivirina ha fornito un risultato

negativo. Rilpivirina non ha indotto alcun danno cromosomiale nel test del micronucleo *in vivo* nei topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Povidone K30 (E1201)
Polisorbato 20
Cellulosa microcristallina silicizzata (E460)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa

Lattosio monoidrato
Ipromellosa 2910 6 mPa.s (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3000
Tiacetina (E1518)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel flacone originale, per proteggere il medicinale dalla luce. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) da 75 ml con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino e pellicola sigillata a induzione. Ogni cartone contiene un flacone da 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/736/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Novembre 2011

Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 22 Luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EDURANT 2,5 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile contiene rilpivirina cloridrato pari a 2,5 mg di rilpivirina.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa dispersibili contiene 5,51 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse dispersibili

Di forma rotonda con un diametro di 6,5 mm e di colore da bianco a quasi bianco, con "TMC" impresso da un lato e "PED" dall'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EDURANT, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (Human Immuno deficiency Virus, HIV-1), in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 18 anni e con peso compreso tra almeno 14 kg e meno di 25 kg senza mutazioni note associate a resistenza alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e con una carica virale \leq 100.000 HIV-1 RNA copie/ml (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Il test di resistenza genotipica deve guidare l'uso di EDURANT (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

Il dosaggio raccomandato di EDURANT nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 18 anni si basa sul peso corporeo (vedere Tabella 1). EDURANT 2,5 mg compresse dispersibili deve essere somministrato solo a pazienti pediatrici con peso corporeo compreso tra almeno 14 e meno di 25 kg. EDURANT **deve essere disperso in acqua e assunto con un pasto** (vedere paragrafo 5.2).

Tabella 1: Dose raccomandata di EDURANT per i pazienti pediatrici

Peso corporeo	Dose (una volta al giorno con un pasto)
Da pari o superiore a 14 kg a meno di 20 kg	12,5 mg 1 volta al giorno (cinque compresse dispersibili da 2,5 mg)
Da pari o superiore a 20 kg a meno di 25 kg	15 mg 1 volta al giorno (sei compresse dispersibili da 2,5 mg)

Compresse rivestite con film

EDURANT è disponibile anche come EDURANT 25 mg compresse. EDURANT 25 mg compresse rivestite con film deve essere somministrato a pazienti pediatrici e adulti con peso di almeno 25 kg.

Poiché è stata osservata una differenza di biodisponibilità tra 1 compressa rivestita con film da 25 mg e 10 compresse dispersibili da 2,5 mg, esse non sono interscambiabili.

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica una dose di EDURANT entro le 12 ore successive all'orario in cui viene solitamente assunta, il paziente deve assumere il medicinale con un pasto il prima possibile e prendere la dose successiva all'orario normalmente programmato. Se un paziente dimentica una dose di EDURANT e sono trascorse più di 12 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata, ma ricominciare con la dose prevista al solito orario.

Se un paziente vomita entro 4 ore dall'assunzione del medicinale, un'altra dose di EDURANT deve essere assunta con un pasto. Se un paziente vomita più di 4 ore dopo l'assunzione del medicinale, il paziente non ha bisogno di prendere un'altra dose di EDURANT fino alla prossima dose normalmente programmata.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

EDURANT è stato principalmente studiato nei pazienti con funzionalità renale normale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di rilpivirina nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Rilpivirina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale. Nei pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale, l'associazione di rilpivirina e di un forte inibitore del CYP3A (ad esempio inibitore della proteasi dell'HIV potenziato con ritonavir) deve essere presa in considerazione solo se il beneficio supera il rischio (vedere paragrafo 5.2).

Il trattamento con rilpivirina ha determinato un iniziale lieve aumento dei livelli medi di creatinina sierica che è rimasta stabile nel tempo e non è stata considerata clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

Ci sono informazioni limitate riguardo l'uso di EDURANT nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Clase A o B di Child-Pugh). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di EDURANT in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. EDURANT deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata. EDURANT non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh). Pertanto, EDURANT non è raccomandato nei pazienti con severa compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di EDURANT nei bambini di età inferiore a 2 anni o peso inferiore a 14 kg non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

Gravidanza

In gravidanza sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina, pertanto la carica virale deve essere attentamente monitorata. In alternativa, può essere preso in considerazione il passaggio ad un altro regime con terapia antiretrovirale (Anti Retroviral Therapy, ART) (vedere paragrafi 4.4, 4.6, 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

EDURANT compresse dispersibili **deve essere disperso in acqua e assunto con un pasto** (vedere paragrafo 5.2). Il paziente non deve masticare né ingerire intere le compresse dispersibili EDURANT. Per facilitare la somministrazione, la dispersione può essere ulteriormente diluita con le seguenti bevande o alimenti non solidi: acqua, latte, succo di arancia o mousse di mela. Seguire le seguenti istruzioni:

- Mettere le compresse in una tazza, aggiungere 5 ml (1 cucchiaino) d'acqua a temperatura ambiente. Non frantumare le compresse.
- Mescolare con cura la tazza per disperdere le compresse. La miscela inizierà ad avere un aspetto torbido.

- Assumere immediatamente il medicinale preparato o aggiungervi altri 5 ml (1 cucchiaino) di acqua o di una delle seguenti sostanze a temperatura ambiente per favorire la somministrazione: latte, succo di arancia o mousse di mela. Mescolare e assumere immediatamente il medicinale. Se necessario, usare un cucchiaino.
- Assicurarsi di assumere la dose intera e che nella tazza non resti del medicinale. Se necessario, aggiungere altri 5 ml (1 cucchiaino) d'acqua o della stessa bevanda (latte, succo di arancia) o di mousse di mela; mescolare e bere immediatamente.

Il paziente deve assumere la dose di medicinale immediatamente. Se non viene assunta immediatamente, la miscela deve essere smaltita e deve essere preparata una nuova dose di medicinale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

EDURANT non deve essere impiegato in associazione ai seguenti medicinali, poiché possono manifestarsi riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (a causa dell'induzione dell'enzima CYP3A o dell'aumento del pH gastrico), che può comportare una perdita dell'effetto terapeutico di EDURANT (vedere paragrafo 4.5):

- Gli anticonvulsivanti carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina
- Gli antimicobatterici rifampicina, rifapentina
- Gli inibitori della pompa protonica, come omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo
- Il glucocorticoide desametasone sistemico, eccetto come una dose singola
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fallimento viologico e sviluppo di resistenza

EDURANT non è stato valutato in pazienti con precedente fallimento viologico a qualsiasi altra terapia antiretrovirale. L'elenco delle mutazioni associate alla resistenza alla rilpivirina presentata nel paragrafo 5.1 deve solamente guidare all'uso di EDURANT nella popolazione naïve al trattamento.

Nell'analisi aggregata di efficacia degli studi di fase 3 TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE) negli adulti della durata di 96 settimane, i pazienti trattati con rilpivirina con una carica virale basale > 100.000 HIV-1 RNA copie/ml avevano un rischio maggiore di fallimento viologico (18,2% con rilpivirina rispetto al 7,9% con efavirenz) rispetto ai pazienti con carica virale basale ≤ 100.000 HIV-1 RNA copie/ml (5,7% con rilpivirina rispetto al 3,6% con efavirenz). È stato osservato il rischio maggiore di fallimento viologico nei pazienti nel braccio con rilpivirina nelle prime 48 settimane di questi studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con una carica virale basale > 100.000 HIV-1 RNA copie/ml che hanno avuto esperienza di fallimento viologico hanno esibito un più alto tasso di resistenza al trattamento alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI).

Un maggior numero di pazienti falliti viologicamente con rilpivirina rispetto ai falliti viologicamente con efavirenz ha sviluppato resistenza associata a lamivudina/emtricitabina (vedere paragrafo 5.1).

I risultati negli adolescenti e nei pazienti pediatrici nello studio TMC278-C213 sono stati generalmente in linea con questi dati. Nello studio TMC278HTX2002 non sono stati osservati fallimenti viologici (per i dettagli vedere paragrafo 5.1).

Solo i pazienti che si prevede possano avere una buona aderenza alla terapia antiretrovirale devono essere trattati con rilpivirina in quanto l'aderenza non ottimale può portare allo sviluppo di resistenza e alla perdita di future opzioni di terapia.

Come con altri medicinali antiretrovirali, il test di resistenza deve guidare l'uso di rilpivirina (vedere paragrafo 5.1).

Effetti cardiovascolari

A dosi sovra-terapeutiche (75 e 300 mg una volta al giorno), rilpivirina è stata associata al prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma (ECG) (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 5.2). EDURANT alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è associata a un effetto clinicamente rilevante sul QTc. EDURANT deve essere usato con cautela quando co-somministrato insieme a medicinali con un rischio noto di torsione di punta (*Torsade de Pointes*).

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti infetti da HIV che, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale combinata (CART), manifestano una severa immunodeficienza, è possibile che insorga una reazione infiammatoria verso agenti patogeni opportunisticici asintomatici o residui, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di norma, tali reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi importanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite causata da *Pneumocystis jiroveci*. Devono essere valutati eventuali sintomi infiammatori e, se necessario, deve essere istituito un trattamento.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves ed epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Gravidanza

EDURANT deve essere impiegato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio. Quando 25 mg di rilpivirina una volta al giorno sono stati assunti in gravidanza, sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina. Negli studi di fase 3, un'esposizione inferiore a rilpivirina, simile a quella osservata in gravidanza, è stata associata a un maggiore rischio di fallimento virologico, pertanto la carica virale deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.6, 5.1 e 5.2). In alternativa, può essere preso in considerazione il passaggio ad un altro regime di (ART).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di EDURANT

EDURANT contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo prodotto medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che incidono sull'esposizione a rilpivirina

Rilpivirina è principalmente metabolizzata dal citocromo P450 (CYP)3A. I medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A possono quindi influire sulla *clearance* di rilpivirina (vedere paragrafo 5.2). È stato osservato che la co-somministrazione di rilpivirina e medicinali che inducono il CYP3A riduce le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, con una diminuzione dell'effetto terapeutico di rilpivirina. È stato osservato che la co-somministrazione di rilpivirina e di medicinali che inibiscono il CYP3A aumenta le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.

La co-somministrazione di rilpivirina e medicinali che aumentano il pH gastrico può generare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, con una potenziale diminuzione dell'effetto terapeutico di EDURANT.

Medicinali influenzati dall'utilizzo di rilpivirina

Rilpivirina somministrata alla dose raccomandata è improbabile che abbia un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione ai medicinali metabolizzati dagli enzimi CYP.

Rilpivirina inibisce la glicoproteina-P (gp-P) *in vitro* (IC_{50} is 9,2 μ M). In uno studio clinico rilpivirina non ha influenzato significativamente la farmacocinetica della digossina. Tuttavia, non si può escludere completamente che rilpivirina possa aumentare l'esposizione ad altri medicinali trasportati dalla glicoproteina-P che sono più sensibili all'inibizione della gp-P intestinale ad esempio dabigatran etexilato.

Rilpivirina è un inibitore *in vitro* del trasportatore Multi Antimicrobial Extrusion Protein (MATE)-2K con un $IC_{50} < 2,7$ nM. Attualmente non sono note le implicazioni cliniche di questi risultati.

Nella Tabella 2 sono riportate le interazioni comprovate e teoriche che possono manifestarsi con i medicinali antiretrovirali e non antiretrovirali principali.

Tabella delle interazioni

Studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti

Le interazioni fra rilpivirina e i medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 2 (l'aumento è indicato con “↑”, la diminuzione con “↓”, l'assenza di variazione con “↔”, l'inapplicabilità con “NA” (*not applicable*), l'intervallo di confidenza con “IC”).

Tabella 2: INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SULLA DOSE CON ALTRI MEDICINALI		
Medicinali per area terapeutica	Interazioni Variazione media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTINFETTIVI		
Antiretrovirali		
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)/Inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (N[t]RTI) dell'HIV</i>		
Didanosina*# 400 mg una volta al giorno	AUC didanosina ↑ 12% C_{min} didanosina, NA C_{max} didanosina ↔ AUC rilpivirina ↔ C_{min} rilpivirina ↔ C_{max} rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Didanosina deve essere somministrata almeno due ore prima o quattro ore dopo la somministrazione di rilpivirina.
Tenofovir disoproxil*# 245 mg una volta al giorno	AUC tenofovir ↑ 23% C_{min} tenofovir ↑ 24% C_{max} tenofovir ↑ 19% AUC rilpivirina ↔ C_{min} rilpivirina ↔ C_{max} rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Altri NRTI (abacavir, emtricitabina, lamivudina, stavudina e zidovudina)	Non studiato. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) dell'HIV</i>		
Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	Non studiato.	La co-somministrazione di rilpivirina con altri NNRTI non è raccomandata.
<i>Inibitori della proteasi (IP) dell'HIV – con co-somministrazione di ritonavir a basse dosi</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg una volta al giorno	AUC darunavir ↔ C_{min} darunavir ↓ 11% C_{max} darunavir ↔ AUC rilpivirina ↑ 130% C_{min} rilpivirina ↑ 178% C_{max} rilpivirina ↑ 79% (inibizione degli enzimi CYP3A)	L'uso concomitante di rilpivirina con inibitori della proteasi potenziati con ritonavir genera un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, ma non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Lopinavir/ritonavir (capsule morbide in gel)*# 400/100 mg due volte al giorno	AUC lopinavir ↔ C_{min} lopinavir ↓ 11% C_{max} lopinavir ↔ AUC rilpivirina ↑ 52% C_{min} rilpivirina ↑ 74% C_{max} rilpivirina ↑ 29% (inibizione degli enzimi CYP3A)	

Altri IP potenziati (<i>boosted</i>) (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Non studiato.	
<i>Inibitori della proteasi (IP) dell'HIV – senza co-somministrazione di ritonavir a basse dosi</i>		
IP non potenziati (<i>unboosted</i>) (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Non studiato. Si prevede un aumento dell'esposizione a rilpivirina. (inibizione degli enzimi CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<i>Antagonisti del recettore delle chemochine CCR5</i>		
Maraviroc	Non studiato. Non si prevede alcun'interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<i>Inibitori dell'attività "strand transfer" dell'integrasi dell'HIV</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↔ rilpivirina C _{max} ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Altri antivirali		
Ribavirina	Non studiato. Non si prevede alcun'interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C _{min} ↑ 25% rilpivirina C _{max} ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
ALTRI FARMACI		
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenorbitale Fenitoina	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a questi anticonvulsivanti come co-somministrazione. Può manifestarsi una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
ANTIMICOTICI AZOLICI		
Chetoconazolo*# 400 mg una volta al giorno	AUC chetoconazolo ↓ 24% C _{min} chetoconazolo ↓ 66% C _{max} chetoconazolo ↔ (induzione di CYP3A a causa di alte dosi di rilpivirina nello studio) AUC rilpivirina ↑ 49% C _{min} rilpivirina ↑ 76% C _{max} rilpivirina ↑ 30% (inibizione degli enzimi CYP3A)	Alle dosi raccomandate una volta al giorno non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando rilpivirina è co-somministrato con chetoconazolo.
Fluconazolo Itraconazolo Posaconazolo Voriconazolo	Non studiato. L'uso concomitante di EDURANT con antimicotici azolici può generare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (inibizione degli enzimi CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina*# 600 mg una volta al giorno	AUC rifampicina ↔ C_{\min} rifampicina, NA C_{\max} rifampicina ↔ AUC 25-desacetil-rifampicina ↓ 9% C_{\min} 25-desacetil-rifampicina, NA C_{\max} 25-desacetil-rifampicina ↔ AUC rilpivirina ↓ 80% C_{\min} rilpivirina ↓ 89% C_{\max} rilpivirina ↓ 69% (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a rifampicina, come co-somministrazione è probabile che comporti una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
Rifapentina	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a rifapentina, come co-somministrazione è probabile che comporti una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
ANTIBIOTICI MACROLIDI		
Clarithromicina Eritromicina	Non studiato. Si prevede un aumento dell'esposizione a rilpivirina. (inibizione degli enzimi CYP3A)	Se possibile, devono essere considerate alternative terapeutiche come azitromicina.
GLUCOCORTICOIDI		
Desametasone (sistemico, eccetto come dose singola)	Non studiato. Si prevedono riduzioni dose dipendente delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a desametasone sistemico (eccetto come dose singola), come co-somministrazione, può manifestarsi una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3). Devono essere considerate alternative terapeutiche, in particolare per un uso a lungo termine.
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
Omeprazolo*# 20 mg una volta al giorno	AUC omeprazolo ↓ 14% C_{\min} omeprazolo, NA C_{\max} omeprazolo ↓ 14% AUC rilpivirina ↓ 40% C_{\min} rilpivirina ↓ 33% C_{\max} rilpivirina ↓ 40% (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a inibitori della pompa protonica, come co-somministrazione è probabile che comporti una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
Lansoprazolo Rabeprazolo Pantoprazolo Esomeprazolo	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	
ANTAGONISTI DEI RECETTORI ISTAMINERGICI H₂		
Famotidina*# dose singola da 40 mg assunta 12 ore prima di rilpivirina	AUC rilpivirina ↓ 9% C_{\min} rilpivirina, NA C_{\max} rilpivirina ↔	L'associazione di rilpivirina e antagonisti dei recettori H ₂ deve essere impiegata con particolare

Famotidina*# dose singola da 40 mg assunta 2 ore prima di rilpivirina	AUC rilpivirina ↓ 76% C_{\min} rilpivirina, NA C_{\max} rilpivirina ↓ 85% (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	cautela. Devono essere utilizzati solo gli antagonisti dei recettori H_2 che possono essere dosati una volta al giorno. Deve essere usato un rigoroso programma di dose, con l'assunzione degli antagonisti dei recettori H_2 almeno 12 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di rilpivirina.
Famotidina*# dose singola da 40 mg assunta 4 ore dopo di rilpivirina	AUC rilpivirina ↑ 13% C_{\min} rilpivirina, NA C_{\max} rilpivirina ↑ 21%	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Non studiato. (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	
ANTIACIDI		
Antiacidi (ad esempio, idrossido di alluminio o magnesio, calcio carbonato)	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	L'associazione di rilpivirina e antiacidi deve essere impiegata con particolare cautela. Gli antiacidi devono essere somministrati almeno 2 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di rilpivirina.
ANALGESICI NARCOTICI		
Metadone* 60-100 mg una volta al giorno, dose personalizzata	AUC R(-) metadone ↓ 16% C_{\min} R(-) metadone ↓ 22% C_{\max} R(-) metadone ↓ 14% AUC rilpivirina ↔* C_{\min} rilpivirina ↔* C_{\max} rilpivirina ↔* * in base a controlli storici.	Non occorre alcun aggiustamento della dose, quando si inizia la co-somministrazione di metadone con rilpivirina. Tuttavia, si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, poiché in alcuni pazienti può essere necessario aggiustare la terapia di mantenimento con metadone.
ANTIARITMICI		
Digossina*	digossina AUC ↔ digossina C_{\min} NA digossina C_{\max} ↔	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
ANTICOAGULANTI		
Dabigatran etexilato	Non studiato. Non si può escludere un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran. (inibizione di P-gp intestinale)	L'associazione di rilpivirina e dabigatran etexilato deve essere utilizzata con cautela.
ANTIDIABETICI		
Metformina* 850 mg dose singola	metformina AUC ↔ metformina C_{\min} NA metformina C_{\max} ↔	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
PRODOTTI ERBORISTICI		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a prodotti contenenti l'Erba di San Giovanni poiché può manifestarsi una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).

ANALGESICI		
Paracetamolo*# 500 mg dose singola	AUC paracetamolo ↔ C_{min} paracetamolo, NA C_{max} paracetamolo ↔ AUC rilpivirina ↔ C_{min} rilpivirina ↑ 26% C_{max} rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Etinilestradiolo* 0,035 mg una volta al giorno Noretindrone* 1 mg una volta al giorno	AUC etinilestradiolo ↔ C_{min} etinilestradiolo ↔ C_{max} etinilestradiolo ↑ 17% AUC noretindrone ↔ C_{min} noretindrone ↔ C_{max} noretindrone ↔ AUC rilpivirina ↔* C_{min} rilpivirina ↔* C_{max} rilpivirina ↔* * in base a controlli storici.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI		
Atorvastatina*# 40 mg una volta al giorno	AUC atorvastatina ↔ C_{min} atorvastatina ↓ 15% C_{max} atorvastatina ↑ 35% AUC rilpivirina ↔ C_{min} rilpivirina ↔ C_{max} rilpivirina ↓ 9%	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg dose singola	AUC sildenafil ↔ C_{min} sildenafil, NA C_{max} sildenafil ↔ AUC rilpivirina ↔ C_{min} rilpivirina ↔ C_{max} rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Vardenafil Tadalafil	Non studiato.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

* L'interazione fra rilpivirina e il medicinale è stata valutata in uno studio clinico. Sono state previste tutte le altre interazioni farmaco-farmaco evidenziate.

Lo studio d'interazione è stato condotto con una dose maggiore di quelle raccomandate per rilpivirina, valutando l'effetto massimo sul medicinale co-somministrato. La raccomandazione della dose è applicabile alla dose raccomandata di rilpivirina una volta al giorno.

† Questo studio di interazione è stato condotto con una dose più alta di rilpivirina rispetto a quelle raccomandate.

Medicinali che prolungano il QT

Esistono informazioni limitate sul potenziale di un'interazione farmacodinamica fra rilpivirina e medicinali che prolungano l'intervallo QTc nell'ECG. In uno studio condotto in soggetti sani, è stato dimostrato che dosi superiori a quelle terapeutiche di rilpivirina (75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno) hanno prolungato l'intervallo QTc nell'ECG (vedere paragrafo 5.1). EDURANT deve essere utilizzato con cautela, se co-somministrato con un medicinale noto per provocare un rischio di *torsione di punta*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) indica l'assenza di malformazioni o tossicità feto / neonatale di rilpivirina (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2). In gravidanza sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina, pertanto la carica virale deve essere attentamente monitorata.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di rilpivirina può essere preso in considerazione durante la gravidanza, se necessario.

Allattamento

Non è noto se rilpivirina venga escreta nel latte materno. Rilpivirina viene escreto nel latte dei ratti. Le madri devono essere informate di non allattare con latte materno se sono in terapia con rilpivirina, per le potenziali reazioni avverse da rilpivirina nei neonati allattati con latte materno.

Per evitare la trasmissione dell'HIV al bambino, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto di rilpivirina sulla fertilità umana. Negli studi condotti sugli animali non sono stati riscontrati effetti clinicamente rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

EDURANT non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, affaticamento, capogiro e sonnolenza sono stati riportati in alcuni pazienti che hanno assunto EDURANT e ciò deve essere considerato nel valutare la capacità del paziente di guidare o usare i macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il programma di sviluppo clinico (1.368 pazienti degli studi clinici di fase 3, controllati, TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE)), il 55,7% dei soggetti ha manifestato almeno una reazione avversa al farmaco (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate ($\geq 2\%$) che erano almeno di moderata intensità sono state depressione (4.1%), cefalea (3.5%), insomnia (3.5%), eruzione cutanea (2.3%) e dolore addominale (2.0%). Le più frequenti ADRs gravi correlate al trattamento sono state segnalate in 7 (1.0%) pazienti trattati con rilpivirina. La durata media di esposizione per i pazienti arrezzati nel braccio dello studio con rilpivirina e con efavirenz è stata rispettivamente di 104,3 settimane e di 104,1 settimane. Le ADR si sono verificate maggiormente nelle prime 48 settimane di trattamento.

Le alterazioni degli esami di laboratorio, riscontrate in seguito al trattamento in questione, (grado 3 o grado 4), ritenute ADR, riportate in pazienti trattati con EDURANT, sono state aumento dell'amilasi pancreatici (3.8%), aumento AST (2.3%), aumento ALT (1.6%), aumento del colesterolo LDL (a digiuno, 1.5%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (1.2%), aumento della lipasi (0.9%), aumento della bilirubina (0.7%), aumento dei trigliceridi (a digiuno, 0.6%), diminuzione dell'emoglobina (0.1%), diminuzione della conta piastrinica (0.1%), e aumento del colesterolo totale (a digiuno, 0.1%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 sono riportati in forma sintetica le reazioni avverse segnalate in pazienti adulti trattati con rilpivirina.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (*system organ class*, SOC) e secondo la categoria di frequenza. La categoria di frequenza è definita come, molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$). All'interno di ogni categoria di frequenza, le ADR sono riportate in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 3: Reazioni avverse riportate in pazienti adulti trattati con rilpivirina infetti da HIV, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali (dati aggregati provenienti dall'analisi alla settimana 96 degli studi di fase 3 ECHO e THRIVE) N=686		
Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Categoria di frequenza	ADR (rilpivirina + BR)
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	diminuzione della conta leucocitaria diminuzione dell'emoglobina diminuzione della conta piastrinica
Disturbi del sistema immunitario	non comune	sindrome da riattivazione immunitaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune	aumento del colesterolo totale (a digiuno) aumento del colesterolo LDL (a digiuno)
	comune	diminuzione dell'appetito aumento dei trigliceridi (a digiuno)
Disturbi psichiatrici	molto comune	insonnia
	comune	sogni anormali depressione disturbi del sonno umore depresso
Patologie del sistema nervoso	molto comune	cefalea capogiri
	comune	sonnolenza
Patologie gastrointestinali	molto comune	nausea aumento amilasi pancreatici
	comune	dolore addominale vomito aumento delle lipasi disturbo addominale secchezza della bocca
Patologie epatobiliari	molto comune	aumento delle transaminasi
	comune	aumento della bilirubina
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	affaticamento

BR= regime di background

N= numero di soggetti

Alterazioni negli esami di laboratorio

Nell'analisi alla settimana 96 degli studi clinici di fase 3 ECHO e THRIVE, nel braccio rilpivirina la variazione media dal basale del colesterolo totale (a digiuno) è stata di 5 mg/dl, del colesterolo HDL (a digiuno) di 4 mg/dl, del colesterolo LDL (a digiuno) di 1 mg/dl e dei trigliceridi (a digiuno) di -7 mg/dl.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti con infezione da HIV con severa immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale combinata (CART), è possibile che s'instauri una reazione infiammatoria verso infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves ed epatite autoimmune); tuttavia il tempo all'insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica (da 12 a 18 anni di età)

Coorte 1 di TMC278-C213

La valutazione della sicurezza si è basata sull'analisi alla settimana 48 della Coorte 1 dello studio di fase 2 TMC278-C213, a singolo braccio, in aperto, in cui 36 pazienti adolescenti con infezione HIV-1 mai sottoposti al trattamento antiretrovirale del peso di almeno 32 kg hanno assunto rilpivirina (25 mg una volta al giorno) in associazione con altri agenti antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana dell'esposizione per i pazienti era 63,5 settimane. Non ci sono stati pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di ADR. Non sono state identificate nuove ADR rispetto a quelle osservate negli adulti.

La maggior parte delle ADR è stata di grado 1 o 2. Le ADR più comuni segnalate nella Coorte 1 dello studio TMC278-C213 (di tutti i gradi, maggiori o uguali al 10%) sono state cefalea (19,4%), depressione (19,4%), sonnolenza (13,9%) e nausea (11,1%). Non sono state riportate anomalie di laboratorio di grado 3-4 per AST/ALT o ADR di grado 3-4 di incremento delle transaminasi.

Non sono state individuate nuove problematiche di sicurezza nell'analisi alla settimana 240 della Coorte 1 dello studio TMC278-C213 negli adolescenti.

Popolazione pediatrica (da 2 a meno di 12 anni)

Coorte 2 di TMC278-C213

La Coorte 2 dello studio di fase 2 in aperto a braccio singolo TMC278-C213 era intesa a valutare la sicurezza delle dosi adattate in base al peso di rilpivirina 12,5, 15 e 25 mg una volta al giorno in pazienti infettati da HIV-1 (età: da 6 a meno di 12 anni; peso: almeno 17 kg) mai sottoposti al trattamento antiretrovirale (vedere paragrafo 5.1). La durata media dell'esposizione per i pazienti nell'analisi alla settimana 48 (inclusa l'estensione successiva alla settimana 48) era 69,5 settimane (range da 35 a 218).

Tutte le ADR sono state lievi o moderate. Le ADR riportate in almeno 2 partecipanti, indipendentemente dalla gravità, sono state: riduzione dell'appetito (3/18, 16,7%), vomito (2/18, 11,1%), aumento delle ALT (2/18, 11,1%), aumento delle AST (2/18, 11,1%) ed eruzione cutanea (2/18, 11,1%). Non ci sono stati pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa delle ADR. Non sono state identificate nuove ADR rispetto a quelle osservate negli adulti.

TMC278HTX2002

Lo studio di fase 2 in aperto a braccio singolo TMC278HTX2002 era inteso a valutare la sicurezza delle dosi adattate in base al peso di rilpivirina 12,5, 15 e 25 mg una volta al giorno in pazienti infettati da HIV-1 (età: da 2 a meno di 12 anni; peso: almeno 10 kg) con soppressione viologica (vedere paragrafo 5.1). La durata media dell'esposizione per i pazienti nell'analisi alla settimana 48 era 48,4 settimane (range da 47 a 52).

Tutte le ADR sono state lievi o moderate. Le ADR riportate in almeno 2 partecipanti, indipendentemente dalla gravità, sono state: vomito (4/26, 15,4%), dolore addominale (3/26, 11,5%), nausea (2/26, 7,7%), aumento delle ALT (3/26, 11,5%), aumento delle AST (2/26, 7,7%), e riduzione dell'appetito (2/26, 7,7%). Non ci sono stati pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa delle ADR. Non sono state identificate nuove ADR rispetto a quelle osservate negli adulti.

La sicurezza e l'efficacia di rilpivirina nei bambini di età inferiore a 2 anni o peso inferiore a 14 kg non sono state stabilite.

Altre popolazioni speciali

Pazienti con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

Nei pazienti coinfetti dai virus dell'epatite B o C in trattamento con rilpivirina, l'incidenza dell'aumento degli enzimi epatici è stata maggiore rispetto a quella riscontrata in pazienti non coinfetti trattati con rilpivirina. Questa osservazione è stata la stessa del braccio di trattamento con efavirenz. La farmacocinetica di rilpivirina in pazienti coinfetti è stata paragonabile a quella dei pazienti senza coinfezione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da EDURANT. L'esperienza di sovradosaggio con rilpivirina nell'uomo è limitata. Sintomi di sovradosaggio possono includere cefalea, nausea, capogiro e/o sogni anomali. Il trattamento del sovradosaggio di rilpivirina consiste in misure di supporto generali, tra cui il monitoraggio dei segni vitali, l'ECG (intervallo QT) e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Un'ulteriore gestione deve essere svolta come indicato clinicamente o come raccomandato dal centro antiveneni nazionale, se disponibile. Poiché rilpivirina mostra

un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi riesca a eliminare quantità significative di principio attivo dal sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale per uso sistemico, inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AG05.

Meccanismo di azione

Rilpivirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI) diarilpirimidinico dell'HIV-1. L'attività di rilpivirina è mediata dall'inibizione non competitiva della trascrittasi inversa dell'HIV-1. Rilpivirina non inibisce la DNA polimerasi cellulare α , β e γ umana.

Attività antivirale *in vitro*

Rilpivirina mostra un'attività contro ceppi di laboratorio dell'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild type*) in una linea dei linfociti T con infezione acuta e con valori medi di EC₅₀ per HIV-1/IIIB di 0,73 nM (0,27 ng/ml). Benché rilpivirina abbia dimostrato di possedere una limitata attività contro il virus dell'HIV-2 *in vitro*, con valori di EC₅₀ compresi fra 2.510 e 10.830 nM (da 920 a 3.970 ng/ml) e in assenza di dati clinici, il trattamento dell'infezione da HIV-2 con rilpivirina non è raccomandato.

Rilpivirina ha anche dimostrato di possedere un'attività antivirale contro un ampio campione rappresentativo di isolati primari del gruppo M dell'HIV-1 (sottotipi A, B, C, D, F, G e H), con valori di EC₅₀ compresi fra 0,07 e 1,01 nM (da 0,03 a 0,37 ng/ml) e, isolati primari del gruppo O compresi fra 2,88 e 8,45 nM (da 1,06 a 3,10 ng/ml).

Resistenza

In colture cellulari

Sono stati selezionati in colture cellulari ceppi resistenti a rilpivirina partendo dall'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild type*) di origini e sottotipi differenti e da HIV-1 resistente agli NNRTI. Le mutazioni associate a resistenza più comunemente osservate comprendevano L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

La resistenza a rilpivirina è stata determinata come un valore di fold change (FC) dell'EC₅₀ al di sopra del *cut-off* biologico (*biological cut-off* - BCO) del test.

Pazienti adulti mai sottoposti al trattamento

Per l'analisi di resistenza, è stata usata una definizione più ampia di fallimento viologico rispetto all'analisi di efficacia primaria. Nell'analisi di resistenza aggregata alla settimana 48, derivante dagli studi clinici di fase 3, 62 fallimenti viologici (su un totale di 72) nel braccio di trattamento con rilpivirina presentavano dati di resistenza al basale e al momento del fallimento. In questa analisi le mutazioni associate a resistenza all>NNRTI sviluppatesi in almeno 2 fallimenti viologici con rilpivirina erano: V90I, K101E, E138K, E138Q, Y181C, V189I, H221Y e F227C. Negli studi clinici, la presenza delle mutazioni V90I e V189I, al basale, non ha inciso sulla risposta. La sostituzione E138K è emersa più frequentemente durante il trattamento con rilpivirina, comunemente in combinazione con la sostituzione M184I. Nell'analisi alla settimana 48, 31 su 62 fallimenti viologici con rilpivirina avevano mutazioni associate a resistenza a NNRTI e NRTI concomitanti; 17 di questi 31 avevano la combinazione di E138K e M184I. Le mutazioni più comuni erano le stesse nelle analisi alla settimana 48 e settimana 96.

Nell'analisi di resistenza aggregata alla settimana 96, sono stati osservati bassi tassi di fallimento viologico nelle seconde 48 settimane di trattamento rispetto alle prime 48 settimane. Dalla settimana 48 alla settimana 96 si sono verificati ulteriori 24 (3,5%) e 14 (2,1%) fallimenti viologici

rispettivamente nel braccio rilpivirina e nel braccio efavirenz. Di questi fallimenti virologici, 9 su 24 e 4 su 14 erano in pazienti con carica virale al basale < 100.000 copie/ml, rispettivamente.

Pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e meno di 18 anni mai sottoposti al trattamento

Nell'analisi di resistenza alla settimana 240 della Coorte 1 dello studio TMC278-C213, le mutazioni associate alla resistenza (resistance-associated mutations, RAM) a rilpivirina sono state osservate nel 46,7% (7/15) dei soggetti con fallimento virologico e dati genotipici post-basale. Tutti i soggetti con RAM a rilpivirina avevano anche almeno 1 RAM a NRTI emergente al trattamento all'ultimo time point post-basale con i dati genotipici.

Soggetti pediatrici di età compresa tra 6 e meno di 12 anni mai sottoposti al trattamento

Nell'analisi della resistenza finale della Coorte 2 di TMC278-C213 sono state osservate RAM a rilpivirina nell'83,3% (5/6) dei soggetti con dati genotipici post-basale; di questi 2 su 6 si sono verificati entro le prime 48 settimane e 4 soggetti con RAM a rilpivirina hanno avuto almeno 1 RAM a NRTI all'ultimo punto temporale post-basale con dati genotipici.

Soggetti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 12 anni con soppressione virologica

Nello studio TMC278HTX2002 nessun soggetto ha manifestato fallimento virologico e non si è osservata nessuna resistenza emergente dal trattamento.

Considerando tutti i dati disponibili *in vitro* e *in vivo* nei soggetti mai sottoposti al trattamento, è probabile che le mutazioni associate a resistenza di seguito riportate, se presenti al basale, possano incidere sull'attività di rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, e M230L.

Queste mutazioni associate alla resistenza di rilpivirina devono costituire solo una guida per l'utilizzo di EDURANT nella popolazione mai sottoposta al trattamento. Queste mutazioni associate alla resistenza sono derivate dai dati di studi *in vivo* che coinvolgono solamente soggetti mai sottoposti al trattamento e pertanto non possono essere usati per predire l'attività di rilpivirina in soggetti che hanno fallito virologicamente un regime contenente un antiretrovirale.

Come con altri medicinali antiretrovirali, i test di resistenza devono costituire una guida per l'utilizzo di EDURANT.

Resistenza crociata

Virus mutanti sito-specifici resistenti agli NNRTI

In un campione rappresentativo di 67 ceppi di laboratorio ricombinanti di HIV-1 con una mutazione associata a resistenza, in posizione della trascrittasi inversa, a NNRTI, comprese le più comunemente riscontrate K103N e Y181C, rilpivirina ha mostrato un'attività antivirale contro 64 (96%) di questi ceppi. Le singole mutazioni associate a resistenza con una perdita di sensibilità a rilpivirina sono state: K101P, Y181I e Y181V. La sostituzione K103N da sola non ha comportato una riduzione della suscettibilità a rilpivirina ma la combinazione di K103N e L100I è risultata in una riduzione della suscettibilità di 7 volte alla rilpivirina.

Isolati clinici ricombinanti

Il 62% di 4.786 isolati clinici ricombinanti dell'HIV-1, resistenti a efavirenz e/o a nevirapina, ha mantenuto una sensibilità a EDURANT (FC \leq BCO).

Pazienti adulti con infezione da HIV-1 mai sottoposti al trattamento

Nell'analisi aggregata della resistenza alla settimana 96 degli studi clinici di fase 3 (ECHO e THRIVE), 42 su 86 pazienti con fallimenti virologici per il trattamento con rilpivirina hanno mostrato resistenza emergente dal trattamento con rilpivirina (analisi genotipica). In questi pazienti, è stata osservata resistenza crociata fenotipica come segue: etravirina 32/42, efavirenz 30/42 e nevirapina 16/42. Nei pazienti con una carica virale al basale \leq 100.000 copie/ml, 9 su 27 pazienti con fallimento virologico a rilpivirina hanno mostrato resistenza emergente dal trattamento con rilpivirina (analisi genotipica), con la seguente frequenza di resistenza crociata fenotipica: etravirina 4/9, efavirenz 3/9 e nevirapina 1/9.

Effetti sull'elettrocardiogramma

L'effetto di rilpivirina alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno sull'intervallo QTcF, è stato valutato in uno studio di *crossover*, randomizzato, controllato con placebo e principio attivo (moxifloxacina 400 mg una volta al giorno) in 60 adulti sani, con 13 misurazioni in 24 ore allo *steady-state*. EDURANT somministrato alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno, non è associato ad alcun effetto clinicamente rilevante sul QTc.

Per dosi superiori a quelle terapeutiche di 75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno di rilpivirina valutate in soggetti adulti sani, le differenze medie massime (95% margine superiore di confidenza) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo e dopo correzione del basale sono risultate pari a 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) msec, rispettivamente.

La somministrazione allo *steady-state* di una dose di rilpivirina di 75 mg una volta al giorno e di 300 mg una volta al giorno, ha generato rispettivamente una C_{max} media di circa 2,6 volte e 6,7 volte superiore alla C_{max} media allo *steady-state* osservata con la dose raccomandata di rilpivirina di 25 mg una volta al giorno.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione adulta

Soggetti adulti mai sottoposti al trattamento

L'evidenza dell'efficacia di rilpivirina si basa sulle analisi dei dati, relativi a 2 studi clinici di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE) della durata di 96 settimane. Gli studi avevano disegno identico, ad eccezione del regime di *background* (BR). Nell'analisi di efficacia alla settimana 96, è stato valutato il tasso di risposta virologica [carica virale non individuabile confermata (< 50 copie di HIV-1 RNA/ml)] in pazienti in trattamento con una dose di rilpivirina da 25 mg una volta al giorno oltre al BR rispetto al tasso di risposta dei pazienti trattati con una dose di efavirenz da 600 mg una volta al giorno oltre a un BR. In ciascuno studio è stata osservata un'efficacia analoga per rilpivirina dimostrando la non inferiorità rispetto a efavirenz.

Sono stati arruolati pazienti infettati da HIV-1, mai trattati con antiretrovirali, con un HIV-RNA plasmatico \geq 5.000 copie/ml e sono stati sottoposti a *screening* di sensibilità agli N(t)RTI e di assenza di mutazioni specifiche associate a resistenza agli NNRTI. In ECHO, il BR stabilito comprendeva gli N(t)RTIs, tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina. In THRIVE, il BR era costituito da 2 N(t)RTI selezionati dallo sperimentatore: tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina o zidovudina più lamivudina o abacavir più lamivudina. In ECHO, la randomizzazione era stratificata secondo la carica virale allo *screening*. In THRIVE, la randomizzazione era stratificata secondo la carica virale allo *screening* e il BR degli N(t)RTI.

Sono stati analizzati i dati di 690 pazienti dello studio ECHO e 678 di THRIVE, che avevano completato 96 settimane di trattamento o che avevano interrotto lo studio anzitempo.

Nell'analisi aggregata di ECHO e THRIVE, i dati demografici e le caratteristiche al basale erano equilibrate fra il braccio di trattamento con rilpivirina e quello con efavirenz. La Tabella 4 visualizza le caratteristiche patologiche basali dei pazienti nei bracci di trattamento con rilpivirina ed efavirenz.

Tabella 4: Caratteristiche patologiche basali di pazienti adulti con infezione da HIV-1, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali, negli studi clinici ECHO e THRIVE (analisi aggregate)		
	Dati aggregati provenienti dagli studi ECHO e THRIVE	
	Rilpivirina + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
Caratteristiche patologiche basali		
RNA dell'HIV-1 medio plasmatico al basale, \log_{10} copie/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Conta cellulare (range) CD4+ basale mediana, $\times 10^6$ cellule/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)

Percentuale di pazienti con: Coinfezione da virus dell'epatite B/C	7,3%	9,5%
Percentuale di pazienti con i seguenti BR tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina zidovudina più lamivudina abacavir più lamivudina	80,2% 14,7% 5,1%	80,1% 15,1% 4,8%
BR = regime di background		

La Tabella 5 che segue, mostra risultati dell'analisi di efficacia alla settimana 48 e alla settimana 96 per pazienti trattati con rilpivirina e pazienti trattati con efavirenz, provenienti dai dati aggregati degli studi clinici ECHO e THRIVE. Il tasso di risposta alla settimana 96 (carica virale confermata non rilevabile < 50 HIV-1 RNA copie/ml) era paragonabile tra il braccio rilpivirina e il braccio efavirenz. L'incidenza di fallimenti virologici era maggiore nel braccio rilpivirina rispetto al braccio efavirenz alla settimana 96; tuttavia la maggior parte dei fallimenti virologici si sono verificati nelle prime 48 settimane di trattamento.

L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi alla settimana 96 è stata maggiore nel braccio efavirenz rispetto al braccio rilpivirina. La maggior parte delle interruzioni si è verificata nelle prime 48 settimane di trattamento.

Tabella 5: Outcome virologici in soggetti adulti negli studi ECHO e THRIVE (analisi dati aggregati alla settimana 48 (primario) e 96; TLOVR* popolazione ITT)						
	<i>Outcome nell'analisi alla settimana 48</i>			<i>Outcome nell'analisi alla settimana 96</i>		
	Rilpivirina + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Differenza osservata (IC 95%) [†]	Rilpivirina + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Differenza osservata (IC 95%) [†]
Risposta (confermata < 50 copie di HIV-1 RNA/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)
Non-risposta						
Fallimento virologico [†]						
Totale	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Decessi	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Interruzioni a causa di eventi avversi (EA)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Interruzioni per motivi non legati ad EA	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Risposta per sottocategoria						
Per regime di background NRTI						
Tenofovir/emtricitabina	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)
Zidovudina/lamivudina	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)
Abacavir/lamivudina	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)
Per carica virale al basale (copie/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)
Per conta CD4 al basale (10⁶ cellule/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= background regimen; IC = intervallo di confidenza; N = numero di pazienti per gruppo di trattamento; ND= non determinato.

* Tempo fino alla mancata risposta virologica della popolazione *intent-to-treat*.

± Basato su approssimazione normale

§ Soggetti che hanno raggiunto risposta virologica (due cariche virali consecutive < 50 copie/ml), mantenuta fino alla settimana 48 compresa.

Differenza prevista dei tassi di risposta (IC al 95%) per l'analisi alla settimana 48: 1,6% (-2,2%; 5,3%); e per l'analisi alla settimana 96: -0,4% (-4,6%; 3,8%); per entrambi valore P < 0,0001 (non inferiorità al margine del 12%) dal modello di regressione logistica, compresi i fattori di stratificazione e lo studio.

† Fallimento virologico nell'analisi aggregata di efficacia: include soggetti che erano *rebounder* (carica virale confermata ≥ 50 copie/ml dopo esser stato *responder*) o che non sono mai stati soppressi (carica virale non confermata < 50 copie/ml, in corso o interrotta a causa della mancanza o della perdita di efficacia).

¶ ad esempio, perdite al follow-up, per mancata compliance, ritiro del consenso informato.

Alla settimana 96, nell'analisi aggregata degli studi clinici ECHO e THRIVE [differenza di trattamento stimata (IC al 95%): 11,3 (-6,8; 29,4)] la variazione media rispetto al basale nella conta cellulare di CD4+ è stata di +228 x 10⁶ cellule/l nel braccio di trattamento con rilpivirina e di +219 x 10⁶ cellule/l nel braccio di trattamento con efavirenz.

La Tabella 6 mostra il risultato della resistenza per i pazienti con fallimento virologico definito dal protocollo, e genotipi accoppiati (al basale e fallimento) dall'analisi aggregata di resistenza alla settimana 96.

Tabella 6: Risultato resistenza per NRTI in regime di background usati (dati aggregati dagli studi clinici ECHO e THRIVE nell'analisi di resistenza alla settimana 96)

	tenofovir/ emtricitabina	zidovudina/ lamivudina	abacavir/ lamivudina	Tutti*
Trattati-Rilpivirina				
Resistenza [#] a emtricitabina/lamivudina % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistenza a rilpivirina % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Trattati-Efavirenz				
Resistenza a emtricitabina/lamivudina % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistenza a efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Il numero di pazienti con fallimento virologico e genotipi appaiati (al basale e fallimento) sono stati 71,11, e 4 per rilpivirina e 30,10 e 2 per efavirenz, per i regimi tenofovir/emtricitabina, zidovudina/lamivudina, e abacavir/lamivudina, rispettivamente.

Resistenza è stata definita come l'emergere di eventuali mutazioni associate a resistenza al fallimento.

Per questi pazienti il fallimento della terapia con rilpivirina e che hanno sviluppato resistenza a rilpivirina, è stata generalmente osservata la resistenza crociata ad altri NNRTI approvati (etravirina, efavirenz, nevirapina).

TMC278-C204 è uno studio clinico di fase 2b randomizzato, con controllo attivo, condotto in pazienti adulti infetti da HIV-1, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali, costituito da 2 parti: una parte iniziale di individuazione della dose eseguita parzialmente in cieco [dosi in cieco di rilpivirina] per un massimo di 96 settimane, seguita da una parte in aperto a lungo termine. Nella parte dello studio in aperto, i pazienti originariamente assegnati per randomizzazione a una delle tre dosi di rilpivirina sono stati tutti trattati con una dose di rilpivirina da 25 mg una volta al giorno, oltre a un BR, una volta

scelta la dose per gli studi di fase 3. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto efavirenz 600 mg una volta al giorno, oltre a un BR in entrambe le parti dello studio. Il BR era costituito da 2 N(t)RTI selezionati dallo sperimentatore: zidovudina più lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina.

Lo studio TMC278-C204 ha arruolato 368 pazienti infetti da HIV-1, mai sottoposti al trattamento, con un HIV-RNA plasmatico ≥ 5.000 copie/ml, che avevano precedentemente ricevuto per ≤ 2 settimane un trattamento con un N(t)RTI o con un inibitore della proteasi, che non avevano mai utilizzato in precedenza alcun NNRTI e che sono stati sottoposti a *screening* di sensibilità agli N(t)RTI e di assenza di mutazioni associate alla resistenza specifiche agli NNRTI.

Alla settimana 96, la percentuale di pazienti con < 50 copie di HIV-1 RNA/ml in trattamento con una dose di rilpivirina da 25 mg (N=93), rispetto ai pazienti trattati con efavirenz (N=89) era rispettivamente del 76% e del 71%. L'aumento medio rispetto al basale delle conte di CD4+ è stato di 146×10^6 cellule/l nei pazienti trattati con una dose di rilpivirina da 25 mg e di 160×10^6 cellule/l in quelli trattati con efavirenz.

Di questi pazienti risultati *responder* alla settimana 96, il 74% che ha ricevuto rilpivirina è rimasto con una carica virale non dosabile (< 50 copie HIV-1 RNA/ml) alla settimana 240 rispetto all'81% dei pazienti che hanno ricevuto efavirenz. Non sono stati individuati problemi sulla sicurezza nelle analisi delle 240 settimane.

Popolazione pediatrica

Soggetti pediatrici di età compresa tra 12 e meno di 18 anni mai sottoposti al trattamento

La farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di rilpivirina 25 mg una volta al giorno, in combinazione con un regime di base selezionato dall'investigatore contenente due NRTI, sono state valutate nella Coorte 1 dello studio di fase 2, TMC278-C213, a singolo braccio, in aperto in soggetti adolescenti con infezione da HIV-1 mai sottoposti al trattamento antiretrovirale che pesavano almeno 32 kg. Questa analisi ha incluso 36 pazienti che avevano completato almeno 48 settimane di trattamento o che avevano interrotto prima.

I 36 soggetti avevano un'età mediana di 14,5 anni (range: da 12 a 17 anni), ed erano 55,6% donne, 88,9% neri e 11,1% asiatici. La mediana di HIV-1 RNA plasmatico al basale era $4,8 \log_{10}$ copie per mL, e la conta delle cellule CD4+ mediana al basale era 414×10^6 cellule/l (range: da 25 a 983×10^6 cellule/l).

La Tabella 7 riepiloga i risultati degli outcome virologici alla Settimana 48 e alla Settimana 240 per la Coorte 1 dello studio TMC278-C213. Entro la settimana 48, 6 soggetti hanno interrotto il trattamento a causa del fallimento viologico e 3 soggetti hanno interrotto il trattamento oltre la Settimana 48. Un soggetto ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso alla Settimana 48 e nessun altro soggetto ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi nell'analisi alla Settimana 240.

Tabella 7: Outcome viologici in soggetti adolescenti nella Coorte 1 di TMC278-C213 – analisi alla settimana 48 e alla settimana 240; ITT-TLOVR*

	Settimana 48 N=36	Settimana 240 N=32
Risposta (confermata < 50 copie di HIV-1 RNA/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)
Non-risposta		
Fallimento viologico [‡]		
Totale	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)
Aumento della conta delle cellule CD4+ (media)	201,2 x 10 ⁶ cellule/l	113,6 x 10 ⁶ cellule/l

N = numero di pazienti per gruppo di trattamento.

* Tempo fino alla mancata risposta virologica della popolazione intent to treat.

§ Soggetti che hanno raggiunto risposta virologica (due cariche virali consecutive < 50 copie/ml), mantenuta fino alla settimana 48 e alla settimana 240.

± Fallimento virologico nell'analisi di efficacia: include soggetti che erano rebounder (carica virale confermata \geq 50 copie/ml dopo esser stato responder) o che non sono mai stati virosoppressi (carica virale non confermata < 50 copie/ml, in corso o interrotta a causa della mancanza o della perdita di efficacia).

Soggetti pediatrici di età compresa tra 6 e meno di 12 anni mai sottoposti al trattamento

La farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia delle dosi di rilpivirina da 12,5, 15 e 25 mg una volta al giorno aggiustate sulla base del peso corporeo in combinazione con un BR scelto dallo sperimentatore contenente due NRTI sono state valutate nella Coorte 2 dello studio TMC278-C213, uno studio di fase 2 in aperto a braccio singolo in pazienti pediatrici infettati da HIV-1 di età compresa tra 6 e meno di 12 anni e peso corporeo di almeno 17 kg mai sottoposti al trattamento antiretrovirale. L'analisi alla settimana 48 ha incluso 18 soggetti: 17 soggetti (94,4%) hanno completato il periodo di trattamento di 48 settimane e 1 soggetto (5,6%) ha interrotto lo studio anticipatamente a causa del raggiungimento di un endpoint viologico. I 18 soggetti avevano un'età mediana di 9,0 anni (range: da 6 a 11 anni) e il peso mediano al basale era 25 kg (range: da 17 a 51 kg). L'88,9% erano neri e il 38,9% di sesso femminile. La carica virale plasmatica mediana al basale è stata 55 400 (range 567-149 000) copie/ml e la conta mediana assoluta di cellule CD4+ al basale è stata $432,5 \times 10^6$ cellule/l (range 12-2 068 $\times 10^6$ cellule/l).

Il numero di soggetti con HIV-1 RNA <50 copie/ml alla settimana 48 è stato 13/18 (72,2%), mentre 3/18 soggetti (16,7%) avevano HIV-1 RNA \geq 50 copie/ml alla settimana 48. Due soggetti con dati mancanti sulla carica virale alla settimana 48 sono comunque rimasti nello studio. La carica virale per questi 2 partecipanti è stata <50 copie/ml, dopo la settimana 48. L'aumento mediano nelle CD4+ rispetto al basale è stato 220×10^6 cellule/l (range da -520 a 635×10^6 cellule/l) alla settimana 48.

Soggetti pediatrici (età da 2 a meno di 12 anni) con soppressione viologica

La farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia delle dosi di rilpivirina da 12,5, 15 e 25 mg una volta al giorno aggiustate sulla base del peso corporeo in combinazione con un BR scelto dallo sperimentatore contenente due NRTI sono state valutate TMC278HTX2002, uno studio di fase 2 in aperto a braccio singolo in pazienti pediatrici infettati da HIV-1 con soppressione viologica, di età compresa tra 2 e meno di 12 anni e peso corporeo di almeno 10 kg. Tutti i partecipanti hanno completato il trattamento di 48 settimane.

I 26 soggetti avevano un'età mediana di 9,9 anni, il 61,5% era di sesso maschile, il 50% neri, il 26,9% asiatici e il 23,1% bianchi. Il peso mediano al basale era 28,1 kg (range da 16 a 60 kg). La carica virale per l'HIV-1 nel plasma al basale non era rilevabile (<50 copie/ml) in 25 soggetti (96,2%) e 1 soggetto (3,8%) aveva una carica virale nel plasma al basale \geq 50 copie/ml (125 copie/ml). La conta assoluta mediana delle cellule CD4+ al basale era $881,5 \times 10^6$ cellule/l (range da 458 a 1327×10^6 cellule/l).

Tutti i 26 soggetti trattati con rilpivirina (in combinazione con BR) erano viologicamente soppressi (carica virale plasmatica <50 copie/ml) alla settimana 48. La variazione mediana nella conta delle CD4+ rispetto al basale è stata $-27,5 \times 10^6$ cellule/l (range da -275 a 279×10^6 cellule/l) alla settimana 48.

Gravidanza

Rilpivirina in associazione con un regime di background è stata valutata in una sperimentazione clinica su 19 donne in gravidanza durante il secondo e terzo trimestre e il post-partum. I dati farmacocinetici dimostrano che l'esposizione totale (AUC) a rilpivirina come parte di un regime antiretrovirale è stata di circa il 30% inferiore durante la gravidanza rispetto al post-partum (6-12 settimane). La risposta viologica è stata generalmente conservata durante tutto lo studio: delle 12 donne che hanno completato lo studio, 10 sono risultate virosopprese alla fine dello studio; nelle

altre 2 donne è stato osservato un aumento della carica virale solo nel post-partum, per almeno 1 donna a causa di sospetta aderenza subottimale alla terapia. Non si è verificata alcuna trasmissione da madre a figlio in nessuno dei 10 neonati nati dalle madri che hanno completato la sperimentazione e per le quali era disponibile lo stato dell'HIV. Rilpivirina è stata ben tollerata durante la gravidanza e il post-partum. Non sono stati riscontrati nuovi risultati relativi alla sicurezza rispetto al profilo di sicurezza noto di rilpivirina negli adulti infetti da HIV-1 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di rilpivirina sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti con infezione da HIV 1 naïve al trattamento antiretrovirale e con soppressione virologica di età \geq 6 anni e di peso \geq 16 kg. L'esposizione a rilpivirina è stata generalmente inferiore nei pazienti infetti da HIV 1 rispetto ai soggetti sani.

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, la concentrazione plasmatica massima di rilpivirina viene raggiunta generalmente entro 4-5 ore. La biodisponibilità assoluta di EDURANT non è nota.

Effetto del cibo sull'assorbimento

Quando EDURANT è stato assunto a digiuno, l'esposizione a rilpivirina è stata di circa il 40% inferiore rispetto a quella riscontrata con la somministrazione del medicinale accompagnata da un pasto calorico normale (533 kcal) o un pasto altamente calorico a elevato contenuto di grassi (928 kcal). Quando EDURANT è stato assunto solo con una bevanda nutrizionale ricca di proteine, le esposizioni sono risultate il 50% più basse rispetto a quelle dopo assunzione con un pasto. EDURANT **deve essere assunto durante un pasto** per ottenere l'assorbimento ottimale.

La somministrazione delle compresse da 2,5 mg disperse in acqua in condizioni di digiuno o dopo l'assunzione di yogurt ha portato a un'esposizione inferiore rispettivamente del 31% e del 28% rispetto alla somministrazione dopo un pasto di apporto calorico normale (533 kcal). L'assunzione di EDURANT a digiuno o accompagnata da una sola bevanda nutrizionale o da uno yogurt può generare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, che può potenzialmente diminuire l'effetto terapeutico di EDURANT (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Rilpivirina ha un'affinità di circa il 99,7% per le proteine plasmatiche *in vitro*, principalmente per l'albumina. Nell'uomo non è stata valutata la distribuzione di rilpivirina nei compartimenti diversi da quello plasmatico (ad esempio, nel liquido cerebrospinale, nelle secrezioni del tratto genitale).

Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* indicano che rilpivirina è sottoposta principalmente al metabolismo ossidativo mediato dal sistema del citocromo P450 (CYP) 3A.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione finale di rilpivirina è di circa 45 ore. Dopo la somministrazione orale di una singola dose di rilpivirina marcata con isotopo radioattivo ^{14}C , la radioattività media che può essere rintracciata nelle feci e nelle urine è rispettivamente dell'85% e del 6,1%. Nelle feci rilpivirina non modificata costituiva il 25% della dose somministrata. Nell'urina sono state individuate solo tracce di rilpivirina non modificata (< 1% della dose).

Informazioni supplementari su popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di rilpivirina in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e meno di 18 anni e con peso corporeo di almeno 16 kg con infezione HIV-1 mai sottoposti al trattamento antiretrovirale o virologicamente soppressi trattati con il regime posologico raccomandato di rilpivirina sulla base del peso era paragonabile o superiore (cioè, AUC superiore del 39% sulla base dei modelli farmacocinetici) a quella ottenuta in pazienti adulti con infezione HIV-1 mai sottoposti al trattamento.

La farmacocinetica di rilpivirina nei pazienti pediatrici di età inferiore a 6 anni o peso inferiore ai 16 kg non è stata formalmente valutata nei pazienti.

Sesso

Fra pazienti di sesso maschile e femminile non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nel profilo farmacocinetico di rilpivirina.

Razza

L'analisi sulla farmacocinetica di popolazione di rilpivirina nei pazienti con infezione da HIV non ha evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante della razza sull'esposizione a rilpivirina.

Compromissione epatica

Rilpivirina è metabolizzata ed eliminata principalmente a livello epatico. In uno studio clinico che ha posto a confronto 8 pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) con 8 pazienti di controllo corrispondenti, e 8 pazienti con compromissione epatica di grado moderato (Classe B di Child-Pugh) con 8 pazienti di controllo corrispondenti, l'esposizione a dosi multiple di rilpivirina è stata maggiore del 47% nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve e maggiore del 5% in quelli con compromissione epatica moderata. Non si può escludere, tuttavia, che la porzione non legata farmacologicamente attiva, possa aumentare in maniera significativa l'esposizione a rilpivirina nei pazienti con compromissione epatica moderata.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose, ma si consiglia cautela per i pazienti con compromissione epatica di grado moderato.

EDURANT non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh). Pertanto, EDURANT non è raccomandato nei pazienti con severa compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Coinfezione con i virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

L'analisi sulla farmacocinetica di popolazione nei pazienti ha evidenziato che la coinfezione del virus dell'epatite B e/o C, non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a rilpivirina.

Compromissione renale

Non è stato studiato il profilo farmacocinetico di rilpivirina nei pazienti affetti da compromissione renale. L'eliminazione di rilpivirina a livello renale è trascurabile. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale di grado lieve o moderato. Si deve usare cautela nel trattamento con EDURANT di pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale, poiché le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'alterazione dell'assorbimento del medicinale, della distribuzione e/o del metabolismo secondario alla disfunzione renale. Nei pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale, l'associazione di EDURANT e di un forte inibitore del CYP3A deve essere presa in considerazione solo se il beneficio supera il rischio. Poiché rilpivirina mostra un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, è improbabile che l'emodialisi o la dialisi peritoneale riescano a eliminarne quantità significative (vedere paragrafo 4.2).

Gravidanza e post-partum

L'esposizione a rilpivirina totale dopo l'assunzione di 25 mg di rilpivirina una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale è stata inferiore in gravidanza (simile per il 2° e il 3° trimestre) rispetto al post-partum (vedere Tabella 8). La diminuzione dei parametri farmacocinetici di rilpivirina non legata (ovvero attiva) in gravidanza rispetto al post-partum è stata meno pronunciata rispetto a rilpivirina totale.

Nelle donne che hanno ricevuto 25 mg di rilpivirina una volta al giorno nel 2° trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di rilpivirina totale sono stati rispettivamente 21%, 29% e 35% inferiori rispetto al post-partum; durante il 3° trimestre di gravidanza, i valori di C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} sono stati rispettivamente 20%, 31% e 42% inferiori rispetto al post-partum.

Tabella 8: Risultati farmacocinetici di rilpivirina totale dopo la somministrazione di 25 mg di rilpivirina una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il 2° trimestre di gravidanza, il 3° trimestre di gravidanza e il post-partum

Farmacocinetica di rilpivirina totale (media \pm DS, t_{max} : mediana [intervallo])	Post-partum (6-12 settimane) (n=11)	2° trimestre di gravidanza (n=15)	3° trimestre di gravidanza (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 ± 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	2.714 ± 1.535	1.792 ± 711	1.762 ± 662

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dose ripetuta

La tossicità epatica associata all'induzione di enzimi epatici è stata osservata nei roditori. Nei cani, sono stati notati effetti come colestanosi.

Studi di tossicità della riproduzione

Gli studi condotti negli animali non hanno mostrato alcuna tossicità embriofetale rilevante, né alcun effetto sulla funzione riproduttiva. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di teratogenicità con rilpivirina nei conigli e nei ratti. Le esposizioni (in base all'AUC) embriofetali a livelli ai quali non si osservano effetti avversi (*No Observed Adverse Effects Levels*, NOAEL) nei ratti e nei conigli erano rispettivamente di 15 e di 70 volte superiori all'esposizione riscontrata nell'uomo (età superiore a 12 anni) alla dose raccomandata.

Carcinogenesi e mutagenesi

Rilpivirina è stata sottoposta a valutazione del proprio potenziale cancerogeno mediante somministrazione tramite sonda gastrica a topi e ratti per un massimo di 104 settimane. Negli studi di cancerogenicità con dosi sperimentali minime, l'esposizione sistemica (in base all'AUC) a rilpivirina era maggiore di 12 volte (topi) e 1,4 volte (ratti) rispetto a quella prevista nell'uomo alla dose raccomandata. Nei ratti non sono state osservate neoplasie maligne farmaco-correlate. Nei topi, rilpivirina ha causato l'insorgenza di neoplasie maligne epatocellulari, in esemplari maschi e femmine. I riscontri epatocellulari osservati nei topi, possono essere specifici per i roditori.

Nel saggio di mutazione inversa di Ames *in vitro* e nel saggio di clastogenicità sul linfoma del topo *in vitro*, in assenza e in presenza di un sistema di attivazione metabolica, rilpivirina ha fornito un risultato negativo. Rilpivirina non ha indotto alcun danno cromosomiale nel test del micronucleo *in vivo* nei topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Croscarmellosa sodica (E-468)

Lattosio monoidrato

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina (E460)

Polisorbato 20

Povidone K30 (E1201)

Sodio laurilsolfato (E487)

Sodio stearil fumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di temperatura di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister a prova di bambino monodose perforato in alluminio-alluminio con essiccante incorporato nello strato interno e una pellicola di copertura staccabile in alluminio/carta Ogni blister contiene 10 x 1 compresse dispersibili. Ogni scatola contiene 90 x 1 compresse dispersibili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/736/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Novembre 2011
Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 22 Luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par.(7), della Direttiva 2001/83/CE e gli eventuali aggiornamenti pubblicati sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EDURANT 25 mg compresse rivestite con film
rilpivirina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene rilpivirina cloridrato pari a 25 mg di rilpivirina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/736/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

edurant 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC {numero} [codice del prodotto]
SN {numero} [numero di serie]
NN {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EDURANT 25 mg compresse rivestite con film
rilpivirina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene rilpivirina cloridrato pari a 25 mg di rilpivirina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/736/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE ESTERNO 2,5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EDURANT 2,5 mg compresse dispersibili
rilpivirina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene rilpivirina cloridrato pari a 2,5 mg di rilpivirina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse dispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Disperdere in liquido
Non masticare
Non ingerire intere

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/736/002

13. NUMERO DI LOTTO <CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

edurant 2,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC {numero} [codice del prodotto]

SN {numero} [numero di serie]

NN {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER**BLISTER 2,5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EDURANT 2,5 mg compresse dispersibili
rilpivirina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

EDURANT 25 mg compresse rivestite con film rilpivirina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché può essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è EDURANT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere EDURANT
3. Come prendere EDURANT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare EDURANT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è EDURANT e a cosa serve

EDURANT contiene rilpivirina che è impiegata per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus, HIV*). Appartiene a un gruppo di medicinali contro l'infezione da HIV chiamati inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTI*). EDURANT agisce riducendo la quantità di HIV presente nell'organismo.

- **EDURANT è usato in associazione ad altri medicinali contro l'infezione da HIV** per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini che pesano almeno 25 kg con infezione da HIV.

Il medico discuterà con lei su quale associazione di medicinali sia migliore per lei.

2. Cosa deve sapere prima di prendere EDURANT

Non prenda EDURANT se è allergico a rilpivirina o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non prenda EDURANT in associazione a uno qualsiasi dei seguenti medicinali poiché possono influire sull'azione di EDURANT o di altri medicinali:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina (medicinali per trattare l'epilessia e impedire manifestazioni convulsive)
- rifampicina e rifapentina (medicinali per il trattamento di alcune infezioni batteriche, come la tubercolosi)
- omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo (inibitori della pompa protonica questi sono medicinali per impedire e trattare ulcere gastriche, bruciori di stomaco o malattia da reflusso acido).
- desametasone (un corticosteroide usato in svariate condizioni cliniche quali infiammazione e reazioni allergiche); se preso per bocca o mediante iniezione, eccetto come dose singola
- prodotti che contengono l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (un prodotto erboristico usato per trattare la depressione).

Se sta prendendo uno qualsiasi di questi medicinali, si rivolga al medico per le alternative.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere EDURANT.

EDURANT non è una cura per l'infezione da HIV. Fa parte di un trattamento che riduce la quantità di virus presente nel sangue.

EDURANT è stato somministrato solo ad un numero limitato di pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Se appartiene a questo gruppo di età, discuta con il medico l'uso di EDURANT.

Informi il medico sulla sua condizione

Si assicuri di controllare i punti che seguono e informi il medico se uno di questi la riguarda.

- Informi il medico se ha o ha sofferto di **problematiche al fegato**, compresa l'epatite B e/o C, e/o **problematiche ai reni**. Il medico può valutare la gravità della malattia del fegato o renale, prima di decidere se somministrare EDURANT.
- Informi immediatamente il medico se nota eventuali **sintomi di infezione** (per esempio, febbre, brividi, sudorazione). In alcuni pazienti affetti da infezione da HIV a uno stadio avanzato e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento contro l'infezione da HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che gli permette di combattere le infezioni che possono essersi manifestate senza chiari sintomi.
- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano dell'organismo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il busto, palpazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
- Informi il medico se sta assumendo medicinali che possono causare un battito cardiaco irregolare pericoloso per la vita (Torsione di punta-Torsade de Pointes).

Bambini

EDURANT non è indicato per il trattamento di bambini di età inferiore a 2 anni o peso inferiore a 14 kg, poiché non è stato valutato in questi pazienti.

Altri medicinali ed EDURANT

Può prendere EDURANT insieme ad altri medicinali contro l'infezione da HIV. Il medico le indicherà quali medicinali contro l'infezione da HIV è possibile associare a EDURANT e insieme deciderete quale associazione è più adatta alle vostre esigenze. Segua attentamente le istruzioni del medico.

Alcuni medicinali possono influire sui livelli di EDURANT nel sangue, se assunti contemporaneamente.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non è raccomandato associare EDURANT con altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) quali delavirdina, efavirenz, etravirina e nevirapina.

L'effetto di EDURANT o di altri medicinali può essere influenzato, se lei assume EDURANT insieme ai seguenti medicinali. Informi il medico se assume:

- rifabutina (un medicinale usato per trattare alcune infezioni batteriche). Se assume questo medicinale mentre prende EDURANT, legga attentamente come prendere EDURANT al paragrafo 3 "Istruzioni per un uso corretto negli adulti e negli adolescenti (da 12 a 18 anni di età)".
- claritromicina, eritromicina (antibiotici)

- cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina (antagonisti dei recettori dell'istamina H2 usati per trattare ulcere gastriche o intestinali o per attenuare i bruciori di stomaco dovuti al reflusso di succhi gastrici). Se assume altri medicinali, legga attentamente come prenderli nel paragrafo 3 “Istruzioni per un uso corretto negli adulti e negli adolescenti (da 12 a 18 anni di età)”.
- antiacidi (usati per trattare malattie correlate alla presenza di succhi gastrici nello stomaco; ad esempio, idrossido di alluminio/magnesio, calcio carbonato). Se assume altri medicinali, legga attentamente come prenderli nel paragrafo 3 “Istruzioni per un uso corretto negli adulti e negli adolescenti (da 12 a 18 anni di età)”.
- metadone (usato per il trattamento della sospensione di narcotici e per le dipendenze)
- dabigatran etexilato (anticoagulante).

Informi il medico se assume uno qualsiasi dei medicinali sopra elencati.

Gravidanza e allattamento

Informi immediatamente il medico se è in gravidanza o se ne sta pianificando una: le donne in gravidanza devono discutere l'uso di EDURANT con il medico.

L'allattamento al seno non è raccomandato nelle donne affette da HIV perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte materno.

Se si sta allattando o si sta pensando di farlo, è bene parlarne con il proprio medico il prima possibile.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti possono riscontrare stanchezza, capogiro o sonnolenza durante il trattamento con EDURANT. Non guidare o utilizzare macchinari se si sente stanco, se ha capogiro o sonnolenza mentre assume EDURANT.

EDURANT contiene lattosio

Se il medico le ha detto che è intollerante ad alcuni zuccheri, consulti il medico prima di prendere questo medicinale.

EDURANT contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire che è essenzialmente “privo di sodio”.

3. Come prendere EDURANT

Prenda EDURANT seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Istruzioni per un uso corretto negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (con peso pari ad almeno 25 kg)

EDURANT è disponibile anche come compresse dispersibili per pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 18 anni con peso pari ad almeno 14 kg e inferiore a 25 kg (**vedere le istruzioni per l'uso separate**). Le compresse rivestite con film e le compresse dispersibili non sono equivalenti. Non sostituire la compressa rivestita con film da 25 mg con dieci compresse dispersibili da 2,5 mg.

La dose raccomandata di EDURANT è di una compressa una volta al giorno.

EDURANT deve essere assunto con un pasto. Il pasto è importante affinché nell'organismo siano presenti i livelli corretti di principio attivo. Una bevanda nutrizionale da sola (ad esempio ricca di proteine), non sostituisce un pasto.

Esistono quattro situazioni che richiedono un'attenzione particolare:

1. **Se prende rifabutina** (un medicinale per trattare alcune infezioni batteriche), prenda due compresse di EDURANT una volta al giorno. Quando smette di prendere rifabutina, assuma una compressa di EDURANT una volta al giorno. Consulti il medico o il farmacista se non è sicuro.
2. **Se prende un antiacido** (medicinale usato per trattare malattie correlate alla presenza di succhi gastrici nello stomaco, come idrossido di alluminio/magnesio, calcio carbonato). Prenda l'antiacido almeno 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di EDURANT (vedere paragrafo 2, "Altri medicinali ed EDURANT").
3. **Se prende un antagonista dei recettori H₂** (medicinali usati per trattare ulcere gastriche o intestinali o per attenuare i bruciori di stomaco dovuti al reflusso di succhi gastrici come cimetidina, famotidina, nizatidina o ranitidina). Prenda l'antagonista di recettori H₂ almeno 12 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di EDURANT (vedere paragrafo 2, "Altri medicinali ed EDURANT"). Gli antagonisti dei recettori H₂ non devono essere presi con un regime posologico che prevede la somministrazione del medicinale due volte al giorno. Consulti il medico per un regime alternativo.
4. **Se prende didanosina** (un medicinale per il trattamento dell'infezione da HIV), non è necessario alcun aggiustamento della dose. Didanosina deve essere somministrato a stomaco vuoto almeno due ore prima o almeno quattro ore dopo EDURANT (che deve essere assunto con un pasto).

Rimozione del tappo a prova di bambino.



Il flacone è dotato di un tappo a prova di bambino, da aprire premendo verso il basso il tappo a vite e ruotandolo contemporaneamente in senso antiorario.

Se prende più EDURANT di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista. In caso di overdose, può avere cefalea, nausea, capogiro, e/o sogni anormali.

Se dimentica di prendere EDURANT

Se se ne accorge **entro 12 ore dall'orario in cui assume solitamente EDURANT**, deve prendere la compressa il prima possibile. La compressa di EDURANT deve essere presa con un pasto. Prenda quindi la dose successiva, come sempre. Se se ne accorge **dopo 12 ore**, non prenda quella dose e prenda la dose successiva, come sempre. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se vomita entro 4 ore dopo l'assunzione EDURANT, prenda un'altra compressa con un pasto. Se vomita più di 4 ore dopo l'assunzione di EDURANT, non ha bisogno di prendere un'altra compressa fino alla prossima compressa normalmente programmata.

Contatti il medico se non è sicuro su cosa fare quando dimentica una dose o vomita.

Non interrompa il trattamento con EDURANT

Il trattamento dell'HIV non è risolutivo per l'infezione da HIV! Non interrompa il trattamento con EDURANT senza rivolgersi prima al medico. Anche se si sente meglio, non smetta di prendere EDURANT o gli altri medicinali contro l'HIV. Altrimenti può aumentare il rischio che il virus sviluppi una resistenza. Ne parli prima con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni (possono interessare più di una persona su 10):

- cefalea
- nausea
- difficoltà ad addormentarsi (insonnia)
- sensazione di capogiro
- variazioni di uno degli esami di routine al fegato (transaminasi)
- aumento del colesterolo e/o amilasi pancreatici nel sangue

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- sogni anormali
- eruzione cutanea
- dolore allo stomaco
- depressione
- sentirsi molto stanco
- vomito
- sentirsi assonato
- riduzione dell'appetito
- disturbi del sonno
- disturbi allo stomaco
- sentirsi depresso
- bocca secca
- bassa conta di globuli bianchi e/o piastrine, diminuzione dei livelli di emoglobina nel sangue, aumento dei livelli di trigliceridi, lipasi e/o bilirubina nel sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- segni o sintomi di infiammazione o infezione, per esempio febbre, brividi, sudorazione (sindrome da riattivazione immunitaria).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare EDURANT

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione esterna e sul flacone dopo la dicitura Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare nel flacone originale, per proteggere il medicinale dalla luce. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene EDURANT

- Il principio attivo è rilpivirina sotto forma di rilpivirina cloridrato. Ciascuna compressa di EDURANT contiene rilpivirina cloridrato pari a 25 mg di rilpivirina.

- Gli altri componenti del nucleo della compressa rivestita con film sono lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica (E468), povidone K30 (E1201), polisorbato 20, cellulosa microcristallina silicificata (E460) e magnesio stearato (E470b). Il film di rivestimento contiene lattosio monoidrato, ipromellosa 2910 6 mPa.s (E464), titanio diossido (E171), macrogol 3000 e triacetina (E1518).

Descrizione dell'aspetto di EDURANT e contenuto della confezione

Compressa di forma rotonda biconvessa e di colore da bianco a biancastro, rivestita con film, con l'indicazione "TMC" da un lato e "25" sull'altro.
Flacone con una chiusura a prova di bambino contenente 30 compresse rivestite con film.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
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

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 Λτδ,
Τηλ: +357 22 207 700

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

EDURANT 2,5 mg compresse disperribili rilpivirina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale (o farlo prendere a suo/a figlio/a) perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei (o suo/a figlio/a). Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi (o a quelli di suo/a figlio/a), perché può essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Le informazioni su questo foglio illustrativo sono destinate a lei e a suo/a figlio/a, ma nel foglio utilizziamo semplicemente "lei".

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è EDURANT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere EDURANT
3. Come prendere EDURANT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare EDURANT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è EDURANT e a cosa serve

EDURANT contiene "rilpivirina" che è impiegata per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus, HIV*). Appartiene a un gruppo di medicinali contro l'infezione da HIV chiamati inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTI*). EDURANT agisce riducendo la quantità di HIV presente nell'organismo.

EDURANT è usato in associazione ad altri medicinali contro l'infezione da HIV per il trattamento di bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni che pesano almeno 14 kg e meno di 25 kg con infezione da HIV.

Il medico le spiegherà quale associazione di medicinali è migliore per lei.

2. Cosa deve sapere prima di prendere EDURANT

Non prenda EDURANT se è allergico a rilpivirina o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non prenda EDURANT in associazione a uno qualsiasi dei seguenti medicinali poiché possono influire sull'azione di EDURANT o di altri medicinali:

- carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina (medicinali per trattare l'epilessia e impedire manifestazioni convulsive)
- rifampicina e rifapentina (medicinali per il trattamento di alcune infezioni batteriche, come la tubercolosi)
- omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo (inibitori della pompa protonica questi sono medicinali per impedire e trattare ulcere gastriche, bruciori di stomaco o malattia da reflusso acido).
- desametasone (un corticosteroide usato in svariate condizioni cliniche quali infiammazione e reazioni allergiche); se preso per bocca o mediante iniezione, eccetto come dose singola

- prodotti che contengono l'Erba di San Giovanni (un prodotto erboristico usato per trattare la depressione).

Non prenda EDURANT se sta prendendo uno di questi medicinali. Se ha dubbi si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere EDURANT. Chieda al medico possibili alternative ai medicinali sopraelencati.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di iniziare a prendere EDURANT.

EDURANT non è una cura per l'infezione da HIV. Fa parte di un trattamento che riduce la quantità di virus presente nel sangue.

Informi il medico sulla sua condizione

Si assicuri di controllare i punti che seguono e informi il medico se uno di questi la riguarda.

- Informi il medico se ha o ha sofferto di **problemi al fegato**, compresa l'epatite B e/o C, e/o **problemi ai reni**. Il medico può valutare la gravità della malattia del fegato o renale, prima di decidere se somministrare EDURANT.
- Informi immediatamente il medico se nota eventuali **sintomi di infezione** (per esempio, febbre, brividi, sudorazione). In alcuni pazienti affetti da infezione da HIV a uno stadio avanzato e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento contro l'infezione da HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che gli permette di combattere le infezioni che possono essersi manifestate senza chiari sintomi.
- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano dell'organismo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il busto, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
- Informi il medico se sta assumendo medicinali che possono causare un battito cardiaco irregolare pericoloso per la vita (Torsione di punta-Torsade de Pointes).

Bambini

Non utilizzi EDURANT per il trattamento di bambini di età inferiore a 2 anni o peso corporeo inferiore a 14 kg, poiché non è stato valutato in questi pazienti.

Altri medicinali ed EDURANT

Può prendere EDURANT insieme ad altri medicinali contro l'infezione da HIV. Il medico le indicherà quali medicinali contro l'infezione da HIV è possibile prendere con EDURANT e insieme deciderete quale associazione è più adatta alle vostre esigenze. Deve seguire attentamente le istruzioni del medico.

Alcuni medicinali possono influire sui livelli di EDURANT nel sangue, se assunti contemporaneamente.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non è raccomandato associare EDURANT con altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) quali delavirdina, efavirenz, etravirina e nevirapina.

L'effetto di EDURANT o di altri medicinali può essere influenzato, se lei assume EDURANT insieme ai seguenti medicinali. Informi il medico se assume:

- antibiotici come claritromicina, eritromicina

- cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina (antagonisti dei recettori dell'istamina H2 usati per trattare ulcere gastriche o intestinali o per attenuare i bruciori di stomaco dovuti al reflusso di succhi gastrici). Se assume altri medicinali, legga attentamente come prenderli nel paragrafo 3
- antiacidi (usati per trattare malattie correlate alla presenza di succhi gastrici nello stomaco; ad esempio, idrossido di alluminio/magnesio, calcio carbonato). Se assume altri medicinali, legga attentamente come prenderli nel paragrafo 3
- metadone (usato per il trattamento della sospensione di narcotici e per le dipendenze)
- dabigatran etexilate (anticoagulante).

Informi il medico se assume uno qualsiasi dei medicinali sopraelencati.

Gravidanza e allattamento

Informi immediatamente il medico se è in gravidanza o se ne sta pianificando una: le donne in gravidanza devono discutere l'uso di EDURANT con il medico.

L'allattamento al seno non è raccomandato nelle donne affette da HIV perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte materno.

Se si sta allattando o si sta pensando di farlo, è bene parlarne con il proprio medico il prima possibile.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli a motore o biciclette e utilizzo di strumenti o macchinari

Alcuni pazienti possono avvertire stanchezza, capogiro o sonnolenza durante il trattamento con EDURANT. Non guidi nessun tipo di veicolo né utilizzi strumenti o macchinari se si sente stanco, se ha capogiro o sonnolenza mentre assume EDURANT.

EDURANT contiene lattosio e sodio

Questo medicinale contiene lattosio. Se il medico le ha detto che è intollerante ad alcuni zuccheri, consulti il medico prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire che è essenzialmente "privo di sodio".

3. Come prendere EDURANT

Prenda EDURANT seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Il medico o il farmacista le diranno quante compresse dispersibili di EDURANT deve prendere. **EDURANT compresse dispersibili deve essere disperso in acqua e assunto con un pasto.**

- EDURANT è disponibile anche come compresse rivestite con film per pazienti pediatrici e adulti con peso corporeo di almeno 25 kg (vedere le istruzioni per l'uso separate). Le compresse rivestite con film e le compresse dispersibili non sono equivalenti. Non sostituire la compressa rivestita con film da 25 mg con dieci compresse dispersibili da 2,5 mg.

Istruzioni per l'uso

Edurant compresse dispersibili **deve essere preso con un pasto.** Il pasto è importante affinché nell'organismo siano presenti i livelli corretti di medicinale. Una bevanda nutrizionale da sola (ad esempio un frullato proteico) o uno yogurt non sostituiscono un pasto.

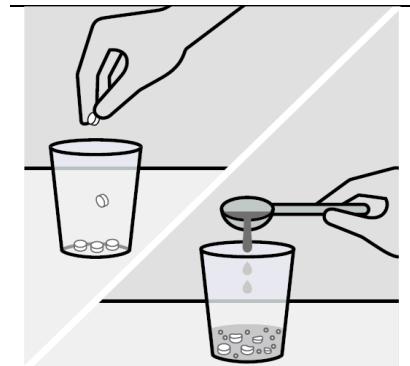
Prepari e assuma EDURANT compresse dispersibili ogni giorno seguendo esattamente le istruzioni del medico. Legga attentamente queste istruzioni prima di assumere EDURANT compresse dispersibili. Il medico le dirà quante compresse dispersibili di EDURANT deve prendere, sulla base del Suo peso. Le compresse dispersibili EDURANT devono essere disperse in acqua. Non deve masticare le compresse né ingerirle intere.

Passaggio 1: preparare il medicinale

- Contare il numero di compresse necessarie e strappare ciascuna unità dalla confezione blister seguendo la linea tratteggiata.
- Non spingere le compresse per farle uscire dal foglio d'alluminio perché potrebbero rompersi.
- Per ciascuna unità staccare delicatamente l'alluminio seguendo la direzione della freccia.

Passaggio 2: mettere le compresse in una tazza

- Posizionare delicatamente le compresse in una tazza. Non frantumare le compresse.
- Aggiungere nella tazza 5 ml (1 cucchiaino) d'acqua a temperatura ambiente.
- Mescolare con cura per disperdere le compresse. La miscela inizierà ad avere un aspetto torbido.



Se rovescia del medicinale, pulisca quanto rovesciato. Butti via il resto del medicinale preparato e prepari una nuova dose.

Deve prendere la dose di medicinale immediatamente. Se non prende immediatamente il medicinale, butti via la miscela e prepari una nuova dose di medicinale.

Passaggio 3: prendere il medicinale

- Prenda immediatamente il medicinale preparato o aggiunga altri 5 ml (1 cucchiaino) di acqua o di una delle seguenti sostanze a temperatura ambiente per favorire la somministrazione: latte, succo di arancia o mousse di mela.
- Mescoli e prenda immediatamente il medicinale. Se necessario, può usare un cucchiaio.
- Si assicuri di aver preso la dose intera e che nella tazza non resti del medicinale. Se necessario, aggiunga altri 5 ml (1 cucchiaino) d'acqua o della stessa bevanda (latte, succo di arancia) o mousse di mela; mescoli e beva immediatamente.

Esistono tre situazioni che richiedono un'attenzione particolare. Se prende:

1. **un antiacido** (medicinale usato per trattare malattie correlate alla presenza di succhi gastrici nello stomaco, come idrossido di alluminio/magnesio, calcio carbonato). Prenda l'antiacido:
 - almeno 2 ore prima o
 - almeno 4 ore dopo l'assunzione di EDURANT (vedere paragrafo 2, "Altri medicinali ed EDURANT").
2. **un antagonista dei recettori H₂** (medicinali usati per trattare ulcere gastriche o intestinali o per attenuare i bruciori di stomaco dovuti al reflusso di succhi gastrici come cimetidina, famotidina, nizatidina o ranitidina). Prenda l'antagonista di recettori H₂:
 - almeno 12 ore prima o
 - almeno 4 ore dopo l'assunzione di EDURANT (vedere paragrafo 2, "Altri medicinali ed EDURANT"). Gli antagonisti dei recettori H₂ non devono essere presi con un regime posologico che prevede la somministrazione del medicinale due volte al giorno. Consulti il medico per un regime alternativo.

3. **didanosina** (un medicinale per il trattamento dell'infezione da HIV), non è necessario alcun aggiustamento della dose. Didanosina deve essere somministrato a stomaco vuoto
 - almeno due ore prima o
 - almeno quattro ore dopo EDURANT (che deve essere assunto con un pasto).

Se prende più EDURANT di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista. In caso di overdose, può avere cefalea, nausea, sensazione di capogiro, e/o sogni anormali.

Se dimentica di prendere EDURANT

Se se ne accorge **entro 12 ore dall'orario in cui assume solitamente EDURANT**, deve prendere la dose il prima possibile. Le compresse di EDURANT devono essere prese con un pasto. Prenda quindi la dose successiva, come sempre. Se se ne accorge **dopo 12 ore**, non prenda quella dose e prenda la dose successiva, come sempre. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Contatti il medico se non è sicuro su cosa fare quando ha saltato una dose.

Se vomita dopo l'assunzione di EDURANT

Se vomita entro 4 ore dopo l'assunzione EDURANT, prenda un'altra dose con un pasto. Se vomita più di 4 ore dopo l'assunzione di EDURANT, non ha bisogno di prendere un'altra dose fino alla prossima dose normalmente programmata.

Contatti il medico se non è sicuro su cosa fare quando vomita dopo l'assunzione di questo medicinale.

Non interrompa il trattamento con EDURANT

Il trattamento dell'HIV non è risolutivo per l'infezione da HIV! Non interrompa il trattamento con EDURANT senza rivolgersi prima al medico. Anche se si sente meglio, non interrompa EDURANT o gli altri medicinali contro l'HIV. Altrimenti può aumentare il rischio che il virus sviluppi una resistenza. Parli con il medico prima di interrompere questo medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni (**possono interessare più di una persona su 10**):

- cefalea
- nausea
- difficoltà ad addormentarsi (insonnia)
- sensazione di capogiro
- variazioni di uno degli esami di routine al fegato (transaminasi)
- aumento del colesterolo e/o amilasi pancreatici nel sangue

Comuni (**possono interessare fino a 1 persona su 10**):

- sogni anormali
- eruzione cutanea
- dolore allo stomaco
- depressione
- sentirsi molto stanco
- vomito
- sentirsi assonnato
- riduzione dell'appetito
- disturbi del sonno

- disturbi allo stomaco
- sensazione di depressione
- bocca secca
- bassa conta di globuli bianchi e/o piastrine, diminuzione dei livelli di emoglobina nel sangue, aumento dei livelli di trigliceridi, lipasi e/o bilirubina nel sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- segni o sintomi di infiammazione o infezione, per esempio febbre, brividi, sudorazione (sindrome da riattivazione immunitaria).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare EDURANT

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione esterna e sul blister dopo la dicitura Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare nella confezione originale, per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene EDURANT

- Il principio attivo è "rilpivirina" sotto forma di "rilpivirina cloridrato". Ciascuna compressa dispersibile di EDURANT contiene rilpivirina cloridrato pari a 2,5 mg di rilpivirina.
- Gli altri componenti del nucleo della compressa dispersibile sono croscarmellosa sodica (E468), lattosio monoidrato, mannitollo (E421), cellulosa microcristallina (E460), polisorbato 20, povidone K30 (E1201), sodio lauril sulfato (E487) e sodio stearil fumarato.

Descrizione dell'aspetto di EDURANT e contenuto della confezione

Compressa di forma rotonda, 6,5 mm, e di colore da bianco a quasi bianco, con inciso "TMC" da un lato e "PED" sull'altro.

EDURANT 2,5 compresse dispersibili è disponibile in blister perforati Alu-Alu per dose unitaria con essiccante integrato e un foglio di copertura in allumino a strappo.

Ogni blister a prova di bambino contiene 10 x 1 compresse dispersibili. Ogni scatola contiene 90 x 1 compresse dispersibili.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Tel.: +359 2 489 94 00
jjssafety@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
A.E.B.E.
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

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

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 Λτδ,
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.