

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EDURANT 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra rilpivirino hidrochlorido, atitinkančio 25 mg rilpivirino (*rilpivirinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 56 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Baltos arba beveik baltos spalvos, apvali, abipus išgaubta, 6,4 mm diametro plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „TMC“ ir kitoje pusėje – „25“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Deriniu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais, EDURANT yra skirtas suaugusiųjų ir vaikų, sveriančių mažiausiai 25 kg, kuriems nėra nustatytų su atsparumu nenukležozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) klasės vaistiniams preparatams mutacijų, ir kurių kraujyje viruso kiekis yra $\leq 100\,000$ ŽIV-1 RNR kopijų/ml, 1 tipo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijos gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Gydymas EDURANT turi būti skiriamas, atsižvelgiant į genotipinio atsparumo tyrimo rezultatus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti turi gydytojas, kuris turi ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama EDURANT dozė suaugusiems ir vaikams, sveriantiems mažiausiai 25 kg, yra **viena** 25 mg tabletė vieną kartą per parą. EDURANT **privaloma vartoti su maistu** (žr. 5.2 skyrių).

Disperguojamos tabletės

EDURANT taip pat tiekiamas kaip 2,5 mg disperguojamos tabletės vaikams nuo 2 metų ir jaunesniems kaip 18 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 14 kg ir mažiau nei 25 kg. Šiems vaikams rekomenduojama EDURANT dozė turi būti apskaičiuojama pagal kūno svorį. Buvo pastebėtas 1 x 25 mg plėvele dengtos tabletės ir 10 x 2,5 mg disperguojamų tablečių biologinio prieinamumo skirtumas, todėl šių tablečių vienu pakeisti kitomis negalima.

Dozės koregavimas

Pacientams, kartu vartojantiems rifabutino, EDURANT dozė turi būti didinama iki 50 mg (dvi tabletės po 25 mg) vieną kartą per parą. Kai gretutinis rifabutino vartojimas yra nutraukiamas, EDURANT dozė reikia mažinti iki 25 mg vieną kartą per parą (žr. 4.5 skyriuje).

Praleista dozė

Pacientui praleidus EDURANT dozę ir praėjus ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vaistinio preparato vartojimo laiko, vaisto privaloma išgerti nedelsiant valgio metu ir toliau laikytis įprasto dozavimo režimo. Pacientui praleidus EDURANT dozę ir praėjus daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vaistinio preparato vartojimo laiko, praleistos dozės vartoti nereikia, o toliau vaistinį preparatą reikia vartoti įprastu dozavimo režimu.

Jei pacientas vemia 4 valandų laikotarpyje po vaisto pavartojimo, reikia gerti kitą EDURANT tabletę valgio metu. Jei pacientas vemia praėjus daugiau nei 4 valandoms po vaisto pavartojimo, iki įprasto sekančios dozės vartojimo laiko papildomos dozės gerti nereikia.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Yra mažai informacijos apie EDURANT vartojimą vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams. Senyviems pacientams EDURANT dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Šios populiacijos pacientams EDURANT reikia vartoti atsargiai.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

EDURANT daugiausia buvo tirtas pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rilpivirino dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar galutinės stadijos inkstų liga, rilpiviriną reikia vartoti atsargiai. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar galutinės stadijos inkstų liga, rilpiviriną vartoti kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi (pvz., ritonaviru sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi) galima tik tada, jei nauda viršija riziką (žr. 5.2 skyrių).

Gydymas rilpivirinu sukėlė ankstyvą nedidelį vidutinių kreatinino kiekių serume padidėjimą, kuris gydymo laikotarpiu išliko stabilus ir nėra vertinamas kliniškai reikšmingu (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Informacija apie EDURANT vartojimą pacientams, kuriems yra nedidelis arba vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas (A ar B klasės pagal *Child-Pugh*), yra ribota. Pacientams, kuriems yra nedidelis arba vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, EDURANT dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, EDURANT reikia vartoti atsargiai. EDURANT netirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), todėl EDURANT nerekomenduojama skirti pacientams su sunkiu kepenų pakenkimu (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

EDURANT saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus ar sveriantiems mažiau nei 14 kg vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Nėštumas

Nėštumo metu buvo pastebėta mažesnė rilpivirino ekspozicija, todėl reikia atidžiai stebėti virusų kieki. Kaip alternatyvą galima apsvarstyti keitimą į gydymą kitu ART režimu (žr. 4.4, 4.6, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

EDURANT privaloma vartoti per burną vieną kartą per parą **su maistu** (žr. 5.2 skyrių). Rekomenduojama plėvele dengtą tabletę nuryti visą užsigeriant vandeniu, ir jos nekramtyti ir netraiškyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

EDURANT negalima vartoti su toliau išvardytais vaistiniais preparatais, nes gali ženkliai sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje (dėl CYP3A fermento indukcijos arba skrandžio pH padidėjimo), dėl ko gali išnykti gydymasis EDURANT poveikis (žr. 4.5 skyrių):

- prieštraukuliniiais preparatais: karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu;
- prieštuberkulioziniais preparatais: rifampicinu, rifapentinu;
- protonų siurblio inhibitoriais, pvz., omeprazolu, ezomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu;
- sisteminiu gliukokortikoidu deksametazonu, išskyrus gydymą vienkartinę dozę;
- paprastąją jonažolę (lot., *Hypericum perforatum*).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Virusologinio atsako nepakankamumas ir atsparumo išsivystymas

EDURANT nebuvo įvertintas pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškęs virusologinio atsako nepakankamumas bet kuriam kitam antiretrovirusiniam gydymui. Su atsparumu rilpivirinui susijusių mutacijų sąrašą, pateiktą 5.1 skyriuje, reikia vadovautis tik gydant EDURANT anksčiau negydytus pacientus.

Apibendrinioje iki 96 savaitės imtinai 3 fazės suaugusiųjų klinikinių tyrimų TMC278-C209 (ECHO) ir TMC278-C215 (THRIVE) rezultatų veiksmingumo analizėje rilpivirinu gydyti pacientai, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, turėjo didesnę virusologinio atsako nepakankamumo riziką (18,2 % gydytų rilpivirinu lyginant su 7,9 % gydytų efavirenzu), palyginti su pacientais, kurių pradinis viruso kiekis buvo ≤ 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml (5,7 % gydytų rilpivirinu lyginant su 3,6 % gydytų efavirenzu). Didesnė virusologinio atsako nepakankamumo rizika rilpivirinu gydytiems pacientams buvo pastebėta per pirmąsias 48 šių tyrimų savaites (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir kuriems atsirado virusologinio atsako nepakankamumas, dažniau vystėsi atsparumas nenukleozidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) klasės vaistiniams preparatams. Jungtinis atsparumas lamivudinui/emtricitabinui dažniau vystėsi tiems pacientams, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas gydantis rilpivirinu, nei tiems, kuriems atsirado virusologinio atsako nepakankamumas gydantis efavirenzu (žr. 5.1 skyrių).

TMC278-C213 tyrimo su paaugliais ir vaikais metu gauti duomenys bendrai atitiko šią informaciją. Tyrimo TMC278HTX2002 metu virusologinio atsako nepakankamumo nestebėta (daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje).

Rilpivirinu turėtų būti gydomi tik tie pacientai, kurie, kaip manoma, gerai laikysis antiretrovirusinio gydymo nurodymų, nes nepakankamas gydymo režimo laikymasis gali vesti prie atsparumo atsiradimo ir gydymo galimybių ateityje praradimo.

Kaip ir kitus antiretrovirusinius preparatus, rilpivirino reikia skirti, vadovaujantis atsparumo tyrimų rezultatais (žr. 5.1 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Vartojamas didesnėmis nei gydamosios dozėmis (75 ir 300 mg vieną kartą per parą) rilpivirinas buvo susijęs su QTc intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje (EKG) (žr. 4.5, 4.8 ir 5.2 skyrius). Rekomenduojama 25 mg vieną kartą per parą doze vartojamas EDURANT nėra susijęs su klinikiniu požimiui reikšmingu poveikiu QTc. EDURANT reikia vartoti atsargiai, jei jis skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti verpstinę polimorfinę skilvelių tachikardiją (*Torsade de Pointes*).

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pradėjus skirti KARG yra sunkus imuninės sistemos deficitas, gali atsirasti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius ar likusius oportunistinius ligų sukėlėjus,

ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tinkami pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos bei *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kuriuos uždegimo simptomus ir, kai reikia, skirti gydymą.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Nėštumas

EDURANT gali būti vartojamas nėštumo metu, tik jeigu galima nauda viršija galimą riziką. Nėštumo metu per parą vartojant 25 mg rilpivirino dozę, buvo pastebėta mažesnė rilpivirino ekspozicija. 3 fazės tyrimuose mažesnė rilpivirino ekspozicija, kuri buvo panaši į stebėtą nėštumo metu, buvo susijusi su padidėjusia virusologinės nesėkmės rizika, dėl to reikia atidžiai stebėti virusų kiekį (žr. 4.6, 5.1 ir 5.2 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti keitimą į gydymą kitu ART režimu.

Svarbi informacija apie kai kurias sudedamąsias EDURANT dalis

EDURANT sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurie veikia rilpivirino ekspoziciją

Rilpiviriną pirmiausiai metabolizuoja citochromas P450 (CYP)3A. Vaistiniai preparatai, kurie sužadina arba slopina CYP3A veikimą, gali turėti poveikį rilpivirino klirensui (žr. 5.2 skyrių). Buvo stebėta, kad rilpivirino skyrimas kartu su CYP3A indukuojančiais vaistiniais preparatais sumažina rilpivirino koncentracijas plazmoje, dėl ko gali susilpnėti gydymasis rilpivirino poveikis. Rilpiviriną skiriant kartu su CYP3A slopinančiais vaistiniais preparatais buvo stebėtas rilpivirino koncentracijų plazmoje padidėjimas.

Rilpiviriną skiriant kartu su skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais gali sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje ir todėl gali susilpnėti gydymasis EDURANT poveikis.

Vaistiniai preparatai, kuriems rilpivirino vartojimas turi poveikį

Nėra tikėtina, kad rekomenduojama rilpivirino dozė turi kliniškai reikšmingą poveikį vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP fermentai, ekspozicijai.

Rilpivirinas slopina P-glikoproteiną *in vitro* (IC_{50} yra 9,2 μ M). Klinikiniame tyrime rilpivirinas reikšmingai neveikė digoksino farmakokinetikos. Vis dėlto negalima visiškai atmesti, kad rilpivirinas gali didinti kitų P-glikoproteino pernešamų vaistų, kurie yra jautresni žarnyno P-gp slopinimui (pvz., dabigatrano eteksilato), ekspoziciją.

Rilpivirinas yra pernešėjo *MATE-2K* inhibitorius *in vitro* ($IC_{50} < 2,7$ nmol). Klinikinė šio reiškinio reikšmė šiuo metu nežinoma.

Nustatytos ir teorinės sąveikos su atrinktais antiretrovirusiniais ir ne antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais yra išvardytos 1 lentelėje.

Sąveikų lentelė

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Rilpivirino ir kartu skiriamų vaistinių preparatų sąveikos išvardytos 1 lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, be pakeitimų – „↔“, netaikoma – „NA“, pasikliautinas intervalas – „PI“).

1 lentelė: SĄVEIKOS IR DOZAVIMO REKOMENDACIJOS VARTOJANT SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS		
Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika Geometrinis vidutinis pokytis (%)	Rekomendacijos dėl vaistinių preparatų skyrimo kartu
ANTIINFEKCINIAI PREPARATAI		
Antiretrovirusiniai preparatai		
ŽIV NATI/N[t]ATI		
Didanozinas* [#] 400 mg vieną kartą per parą	didanozino AUC ↑ 12 % didanozino C _{min} NA didanozino C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia. Didanoziną reikia skirti mažiausiai dvi valandas prieš arba mažiausiai keturias valandas po rilpivirino vartojimo.
Tenofoviras dizoproksilis* [#] 245 mg vieną kartą per parą	tenofoviro AUC ↑ 23 % tenofoviro C _{min} ↑ 24 % tenofoviro C _{max} ↑ 19 % rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
Kiti NATI (abakaviras, emtricitabinas, lamivudinas, stavudinas ir zidovudinas)	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
ŽIV NNATI		
NNATI (delavirdinas, efavirenzas, etravirinas, nevirapinas)	Netirta.	Rilpivirino nerekomenduojama skirti kartu su kitais NNATI.
ŽIV proteazių inhibitoriai (PI) – skiriant kartu su maža ritonaviro doze		
Darunaviras/ritonaviras* [#] 800/100 mg vieną kartą per parą	darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 11 % darunaviro C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↑ 130 % rilpivirino C _{min} ↑ 178 % rilpivirino C _{max} ↑ 79 % (CYP3A fermentų slopinimas)	Rilpivirino vartojant kartu su ritonaviru sustiprintais PI, padidėja rilpivirino koncentracijos plazmoje, tačiau dozės keisti nereikia.
Lopinaviras/ritonaviras (minkšta kapsulė)* [#] 400/100 mg du kartus per parą	lopinaviro AUC ↔ lopinaviro C _{min} ↓ 11 % lopinaviro C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↑ 52 % rilpivirino C _{min} ↑ 74 % rilpivirino C _{max} ↑ 29 % (CYP3A fermentų slopinimas)	
Kiti sustiprinto veikimo PI (atazanaviras/ritonaviras, fosamprenaviras/ritonaviras, sakvinaviras/ritonaviras, tipranaviras/ritonaviras)	Netirta.	
ŽIV PI – neskiriant kartu su maža ritonaviro doze		
Nesustiprinto veikimo PI (atazanaviras, fosamprenaviras, indinaviras, nelfinaviras)	Netirta. Tikėtina padidėjusi rilpivirino ekspozicija. (CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nereikia.
CCR5 antagonistai		
Maravirokas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.

ŽIV integrinės gijos pernešimo inhibitoriai		
Raltegraviras*	raltegraviro AUC ↑ 9 % raltegraviro C _{min} ↑ 27 % raltegraviro C _{max} ↑ 10 % rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
Kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Ribavirinas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
Simepreviras*	simepreviro AUC ↔ simepreviro C _{min} ↔ simepreviro C _{max} ↑ 10 % rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↑ 25 % rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
KITI VAISTINIAI PREPARATAI		
PRIEŠTRAUKULINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas Okskarbazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Netirta. Tikėtini reikšmingi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino privaloma nevartoti su šiais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, nes gali išnykti gydymasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
AZOLŲ GRUPĖS PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Ketokonazolas* [#] 400 mg vieną kartą per parą	ketokonazolo AUC ↓ 24 % ketokonazolo C _{min} ↓ 66 % ketokonazolo C _{max} ↔ (CYP3A sužadinimas dėl didelės rilpivirino dozės tyrimo metu) rilpivirino AUC ↑ 49 % rilpivirino C _{min} ↑ 76 % rilpivirino C _{max} ↑ 30 % (CYP3A fermentų slopinimas)	Rekomenduojama 25 mg vieną kartą per parą rilpivirino dozė, skiriant kartu su ketokonazolu, dozės keisti nereikia.
Flukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas Vorikonazolas	Netirta. EDURANT vartojant kartu su azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, gali padidėti rilpivirino koncentracijos plazmoje. (CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nereikia.

ANTIMIKOBAKTERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifabutinas* 300 mg vieną kartą per parą† 300 g vieną kartą per parą (+ 25 mg rilpivirino vieną kartą per parą) 300 mg vieną kartą per parą (+ 50 mg rilpivirino vieną kartą per parą)	rifabutino AUC ↔ rifabutino C _{min} ↔ rifabutino C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -deacetil rifabutino AUC ↔ 25- <i>O</i> -deacetil rifabutino C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -deacetil rifabutino C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↓ 42 % rilpivirino C _{min} ↓ 48 % rilpivirino C _{max} ↓ 31 % rilpivirino AUC ↑ 16 %* rilpivirino C _{min} ↔* rilpivirino C _{max} ↑ 43 %* * palyginti vien tik su 25 mg rilpivirino vieną kartą per parą (CYP3A fermentų sužadinimas)	Vartojant rilpiviriną kartu su rifabutinu, rilpivirino dozę reikia padidinti nuo 25 mg vieną kartą per parą iki 50 mg vieną kartą per parą. Kai gretutinis rifabutino vartojimas yra nutraukiamas, rilpivirino dozę reikia mažinti iki 25 mg vieną kartą per parą.
Rifampicinas** 600 mg vieną kartą per parą	rifampicino AUC ↔ rifampicino C _{min} NA rifampicino C _{max} ↔ 25-deacetil rifampicino AUC ↓ 9 % 25-deacetil rifampicino C _{min} NA 25-deacetil rifampicino C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↓ 80 % rilpivirino C _{min} ↓ 89 % rilpivirino C _{max} ↓ 69 % (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino privaloma nevartoti kartu su rifampicinu, nes tikėtina, kad išnyks gydymasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
Rifapentinas	Netirta. Tikėtini reikšmingi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino privaloma nevartoti kartu su rifapentinu, nes tikėtina, kad išnyks gydymasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
MAKROLIDŲ GRUPĖS ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicinas Eritromicinas	Netirta. Tikėtina padidėjusi rilpivirino ekspozicija. (CYP3A fermentų slopinimas)	Jei įmanoma, reikia apsvarstyti galimybę skirti gydymą alternatyviu vaistiniu preparatu, pvz., azitromicinu.
GLIUKOKORTIKOIDAI		
Deksametazonas (sisteminio poveikio, išskyrus vartojimą vienkartinę dozę)	Netirta. Tikėtini nuo dozės priklausomi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino negalima vartoti su sisteminio poveikio deksametonu (išskyrus vienkartinę dozę), nes skiriant kartu gali išnykti gydymasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių). Reikia apsvarstyti alternatyvą, ypač vaistinį preparatą vartojant ilgą laiką.
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
Omeprazolas** 20 mg vieną kartą per parą	omeprazolo AUC ↓ 14 % omeprazolo C _{min} NA omeprazolo C _{max} ↓ 14 % rilpivirino AUC ↓ 40 % rilpivirino C _{min} ↓ 33 % rilpivirino C _{max} ↓ 40 % (sumažėjusi absorbcija dėl skrandžio pH padidėjimo)	Rilpivirino privaloma nevartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais, nes tikėtina, kad išnyks rilpivirino gydymasis poveikis (žr. 4.3 skyrių).

Lansoprazolas Rabeprazolas Pantoprazolas Ezomeprazolas	Netirta. Tikėtini reikšmingi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (sumažėjusi absorbcija dėl skrandžio pH padidėjimo)	
H₂-RECEPTORIŲ BLOKATORIAI		
Famotidinas* [#] 40 mg vienkartinė dozė, vartota 12 valandų prieš rilpivirino vartojimą	rilpivirino AUC ↓ 9 % rilpivirino C _{min} NA rilpivirino C _{max} ↔	Rilpiviriną ir H ₂ -receptorių blokatorių kartu vartoti reikia ypač atsargiai. Reikia vartoti tik tuos H ₂ -receptorių blokatorius, kurie gali būti skiriami vieną kartą per parą. Vaistinius preparatus reikia skirti pagal griežtą dozavimo režimą, kai H ₂ -receptorių blokatoriai vartojami likus mažiausiai 12 valandų iki arba bent po 4 valandų po rilpivirino pavartojimo.
Famotidinas* [#] 40 mg vienkartinė dozė, vartota 2 valandos prieš rilpivirino vartojimą	rilpivirino AUC ↓ 76 % rilpivirino C _{min} NA rilpivirino C _{max} ↓ 85 % (sumažėjusi absorbcija dėl skrandžio pH padidėjimo)	
Famotidinas* [#] 40 mg vienkartinė dozė, vartota 4 valandos po rilpivirino vartojimo	rilpivirino AUC ↑ 13 % rilpivirino C _{min} NA rilpivirino C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidinas Nizatidinas Ranitidinas	Netirta. (sumažėjusi absorbcija dėl skrandžio pH padidėjimo)	
ANTACIDINIAI PREPARATAI		
Antacidiniai preparatai (pvz., aliuminio arba magnio hidroksidas, kalcio karbonatas)	Netirta. Tikėtini reikšmingi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (sumažėjusi absorbcija dėl skrandžio pH padidėjimo)	Rilpiviriną ir antacidinius vaistinius preparatus kartu vartoti reikia ypač atsargiai. Antacidinius vaistinius preparatus reikia skirti mažiausiai 2 valandos iki arba bent 4 valandos po rilpivirino vartojimo.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas* 60-100 mg vieną kartą per parą, individualiai pritaikyta dozė	R(-) metadono AUC ↓ 16 % R(-) metadono C _{min} ↓ 22 % R(-) metadono C _{max} ↓ 14 % rilpivirino AUC ↔* rilpivirino C _{min} ↔* rilpivirino C _{max} ↔* * remiantis kontrole praecityje	Pradedant skirti metadoną kartu su rilpivirinu, dozės keisti nereikia. Vis dėlto, yra rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali tekti keisti metadono palaikomąjį gydymą.
ANTIARITMINIAI PREPARATAI		
Digoksinas*	digoksino AUC ↔ digoksino C _{min} NA digoksino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
ANTIKOAGULIAITAI		
Dabigatranas eteksilatas	Netirta. Dabigatrano koncentracijų plazmoje padidėjimų rizikos atmesti negalima. (žarnų P-gp slopinimas)	Rilpiviriną kartu su dabigatranu eteksilatu reikia vartoti atsargiai.
VAISTINIAI PREPARATAI DIABETUI GYDYTI		
Metforminas* 850 mg vienkartinė dozė	metformino AUC ↔ metformino C _{min} NA metformino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
AUGALINIAI PREPARATAI		
Paprastoji jonažolė (lot., <i>Hypericum perforatum</i>)	Netirta. Tikėtini reikšmingi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino privaloma nevartoti kartu su paprastosios jonažolės preparatais, nes gali išnykti gydymasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyriu).

ANALGETIKAI		
Paracetamolis* [#] 500 mg vienkartinė dozė	paracetamolio AUC ↔ paracetamolio C _{min} NA paracetamolio C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↑ 26 % rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis* 0,035 mg vieną kartą per parą Noretindronas* 1 mg vieną kartą per parą	etinilestradiolio AUC ↔ etinilestradiolio C _{min} ↔ etinilestradiolio C _{max} ↑ 17 % noretindrono AUC ↔ noretindrono C _{min} ↔ noretindrono C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔* rilpivirino C _{min} ↔* rilpivirino C _{max} ↔* * remiantis kontrole praeityje	Dozės keisti nereikia.
HMG CO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Atorvastatinas* [#] 40 mg vieną kartą per parą	atorvastatino AUC ↔ atorvastatino C _{min} ↓ 15 % atorvastatino C _{max} ↑ 35 % rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↓ 9 %	Dozės keisti nereikia.
5-OJO TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Sildenafilis* [#] 50 mg vienkartinė dozė	sildenafilio AUC ↔ sildenafilio C _{min} NA sildenafilio C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
Vardenafilis Tadalafilis	Netirta.	Dozės keisti nereikia.

* Sąveika tarp rilpivirino ir vaistinio preparato buvo įvertinta klinikiniam tyrimu. Visos kitos nurodytos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos yra numatomos.

[#] Šis sąveikos tyrimas buvo atliktas, skiriant didesnę nei rekomenduojamą rilpivirino dozę, vertinant didžiausią poveikį kartu skiriamam vaistiniam preparatui. Dozavimo rekomendacija taikoma rekomenduojamai rilpivirino 25 mg vieną kartą per parą dozei.

[†] Šis sąveikos tyrimas buvo atliktas, skiriant didesnę nei rekomenduojamą rilpivirino dozę.

QT intervalą pailginantys vaistiniai preparatai

Informacija apie galimą farmakodinaminę sąveiką tarp rilpivirino ir QTc intervalą EKG pailginančių vaistinių preparatų yra ribota. Tyrimu su sveikais tiriamaisiais, didesnės už terapinę rilpivirino dozės (75 mg vieną kartą per parą ir 300 mg vieną kartą per parą) pailgino QTc intervalą EKG (žr. 5.1 skyrių). EDURANT reikia vartoti atsargiai, kai skiriama kartu su vaistiniu preparatu, kuriam būdinga *Torsade de Pointes* rizika.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų apie nėščias moteris kiekis (tarp 300 – 1000 nėštumo baigčių) neparodė rilpivirino apsigimimus sukeliančio ar toksinio poveikio vaisiui ir (arba) naujagimiui (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius). Nėštumo metu buvo pastebėta mažesnė rilpivirino ekspozicija, todėl reikia atidžiai stebėti virusų kieki.

Tyrimai su gyvūnais toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Jei reikia, galima apsvarstyti rilpivirino vartojimą nėštumo metu.

Žindymas

Ar rilmivirinas išskiriamas į motinos pieną, nežinoma. Rilmivirinas išskiriamas į žiurkių patelių pieną. Motinoms, vartojančioms rilmiviriną, reikia nurodyti, kad jos nemaitintų krūtimi dėl galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie rilmivirino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimuose su gyvūnais kliniškai reikšmingo poveikio vaisingumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EDURANT gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau buvo pranešimų apie kai kuriems EDURANT vartojantiems pacientams pasireiškusį nuovargį, svaigulį ir mieguistumą, ir į tai reikia atsižvelgti vertinant, ar pacientas gali vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio vystymo programos metu (1 368 pacientai dalyvavo 3 fazės kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose TMC278-C209 [ECHO] ir TMC278-C215 [THRIVE]) 55,7 % tiriamųjų pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija (žr. 5.1 skyrių). Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) (≥ 2 %) buvo ne mažiau kaip vidutinio sunkumo depresija (4,1 %), galvos skausmas (3,5 %), nemiga (3,5 %), išbėrimas (2,3 %) ir pilvo skausmas (2,0 %). Dažniausiai su gydymu susijusios sunkios NRV nustatytos 7 (1,0 %) rilmivirinu gydytiems pacientams. Ekspozicijos trukmės mediana rilmiviriną ir efavirenzą gavusių pacientų grupėse buvo atitinkamai 104,3 ir 104,1 savaitės. Didžioji dalis NRV atsirado per pirmąsias 48 gydymo savaites.

Atrinkti gydymo metu atsiradę klinikinių laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos (3 arba 4 laipsnio), kurie laikomi NRV, pranešti EDURANT gydytiems pacientams, buvo: padidėjęs kasos amilazės aktyvumas (3,8 %), padidėjęs aspartataminotransferazės (ASAT) aktyvumas (2,3 %), padidėjęs alaninaminotransferazės (ALAT) aktyvumas (1,6 %), padidėjęs MTL cholesterolio kiekis (nevalgius, 1,5 %), sumažėjęs leukocitų skaičius (1,2 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (0,9 %), padidėjęs bilirubino kiekis (0,7 %), padidėjęs trigliceridų kiekis (nevalgius, 0,6 %), sumažėjęs hemoglobino kiekis (0,1 %), sumažėjęs trombocitų skaičius (0,1 %) ir padidėjęs bendras cholesterolio kiekis (nevalgius, 0,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Rilmivirinu gydytiems suaugusiems pacientams praneštos NRV yra apibendrintos 2 lentelėje. NRV yra išvardytos toliau pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnumą. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje NRV yra pateiktos mažėjančio dažnumo tvarka.

2 lentelė: anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytiems ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems pacientams praneštos NRV, gydant rilpivirinu (3 fazės ECHO ir THRIVE tyrimų 96-osios savaitės analizės apibendrinti duomenys); N=686		
Organų sistemos klasė (OSK)	Dažnumo kategorija	NRV (Rilpivirinas + PP)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius sumažėjęs hemoglobino kiekis sumažėjęs trombocitų skaičius
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	imuniteto reaktyvacijos sindromas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	padidėjęs bendras cholesterolio kiekis (nevalgus) padidėjęs MTL cholesterolio kiekis (nevalgus)
	Dažnas	sumažėjęs apetitas padidėjęs trigliceridų kiekis (nevalgus)
Psichikos sutrikimai	Labai dažnas	nemiga
	Dažnas	nenormalūs sapnai depresija miego sutrikimai prisilėgta nuotaika
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	galvos skausmas svaigulys
	Dažnas	mieguistumas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	pykinimas padidėjęs kasos amilazės aktyvumas
	Dažnas	pilvo skausmas vėmimas padidėjęs lipazės aktyvumas diskomfortas pilve sausas burna
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Labai dažnas	padidėjęs transaminazių aktyvumas
	Dažnas	padidėjęs bilirubino kiekis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	išbėrimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	nuovargis

PP=pagrindinis gydymo planas

N=tiriamųjų skaičius

Laboratorinių tyrimų nukrypimai nuo normos

3 fazės ECHO ir THRIVE tyrimų 96-osios savaitės analizėje rilpivirinu gydytiems pacientams bendrojo cholesterolio vidutinis pokytis nuo pradinio lygmens (nevalgus) buvo 5 mg/dl, DTL cholesterolio (nevalgus) – 4 mg/dl, MTL cholesterolio (nevalgus) – 1 mg/dl ir trigliceridų (nevalgus) – -7 mg/dl.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems kombinuoto antiretrovirusinio gydymo (KARG) skyrimo metu yra sunkus imuninės sistemos deficitas, gali atsirasti uždegiminė reakcija į besimptomės ar likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija (nuo 12 metų iki jaunesnių nei 18 metų amžiaus)

TMC278-C213 1 kohorta

Saugumo vertinimas yra pagrįstas 48-os savaitės duomenų, gautų vienos imties atviro 2 fazės tyrimu (TMC278-C213 1 kohorta), kuriame dalyvavusių 36 antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais pirmiau negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų paauglių kūno masė buvo ne mažesnė kaip 32 kg ir kurie vartojo rilpiviriną (25 mg vieną kartą per parą) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). Ekspozicijos trukmės mediana pacientams buvo 63,5 savaitės. Nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl nepageidaujamų reakcijų. Palyginti su suaugusiaisiais, naujų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio. Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta tyrimo TMC278-C213 1 kohortoje (visų sunkumo laipsnių, dažnesnių nei 10 % arba lygių 10 %), buvo galvos skausmas (19,4 %), depresija (19,4 %), mieguistumas (13,9 %) ir pykinimas (11,1 %). Apie 3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių ASAT/ALAT laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimus arba 3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių transaminazių padidėjusio aktyvumo NRV nepranešta.

Tyrimo TMC278-C213 1 kohortos su paaugliais metu atliktoje 240 savaitės analizėje jokių naujų saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Vaikų populiacija (nuo 2 metų iki jaunesnių kaip 12 metų)

TMC278-C213 2 kohorta

Atvirojo vienos grupės 2 fazės tyrimo TMC278-C213 2-oji kohorta buvo skirta įvertinti rilpivirino saugumą pagal kūno svorį jį skiriant 12,5, 15 ir 25 mg paros dozėmis anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydytiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams (6 metų ir jaunesniems kaip 12 bei sveriantiems mažiausiai 17 kg) (žr. 5.1 skyrių). 48 savaitės analizėje ekspozicijos trukmės mediana pacientams (įskaitant pratęsimą pasibaigus 48 savaitėms) buvo 69,5 savaitės (intervalas 35–218).

Visos NRV buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. NRV, apie kurias buvo pranešta mažiausiai 2 dalyviams, nepriklausomai nuo sunkumo, buvo: sumažėjęs apetitas (3 iš 18, 16,7 %), vėmimas (2 iš 18, 11,1 %), ALT aktyvumo padidėjimas (2 iš 18, 11,1 %), AST aktyvumo padidėjimas (2 iš 18, 11,1 %) ir išbėrimas (2 iš 18, 11,1 %). Nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl NRV. Naujų NRV, lyginant su suaugusiaisiais, nenustatyta.

TMC278HTX2002

Atvirasis vienos grupės 2 fazės tyrimas TMC278HTX2002 buvo skirtas įvertinti rilpivirino saugumą pagal kūno svorį jį skiriant 12,5, 15 ir 25 mg paros dozėmis ŽIV-1 infekuotiems pacientams (2 metų ir jaunesniems kaip 12 bei sveriantiems mažiausiai 10 kg), kurių viremija buvo nuslopinta (žr. 5.1 skyrių). 48 savaitės analizėje ekspozicijos trukmės mediana pacientams buvo 48,4 savaitės (intervalas 47–52).

Visos NRV buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. NRV, apie kurias buvo pranešta mažiausiai 2 dalyviams, nepriklausomai nuo sunkumo, buvo: vėmimas (4 iš 26, 15,4 %), pilvo skausmas (3 iš 26, 11,5 %), pykinimas (2 iš 26, 7,7 %), ALT aktyvumo padidėjimas (3 iš 26, 11,5 %), AST aktyvumo padidėjimas (2 iš 26, 7,7 %) ir sumažėjęs apetitas (2 iš 26, 7,7 %). Nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl NRV. Naujų NRV, lyginant su suaugusiaisiais, nenustatyta.

Rilpivirino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus ar sveriantiems mažiau kaip 14 kg vaikams nustatytas nebuvo.

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientai, kurie kartu yra užsikrėtę hepatito B ir (arba) C virusais

Pacientams, kartu užsikrėtusiems hepatito B ir (arba) C virusais ir vartojantiems rilpiviriną, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo dažnumas buvo didesnis nei pacientų, kurie nebuvo užsikrėtę hepatito

B ir (arba) C virusais ir vartojo rilpiviriną. Tas pats buvo pastebėta efavirenzo grupėje. Pacientų, kartu užsikrėtusių hepatito B ir (arba) C virusais, rilpivirino farmakokinetinė ekspozicija buvo panaši į pacientų, kurie nebuvo kartu užsikrėtę hepatito B ir (arba) C virusais.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio perdozavus EDURANT nėra. Rilpivirino perdozavimo žmonėms patirtis yra ribota. Perdozavimo simptomai gali būti galvos skausmas, pykinimas, svaigulys ir (arba) nenormalūs sapnai. Perdozavus rilpivirino, taikomos bendrosios palaikomosios priemonės, tarp jų paciento gyvybinių požymių ir EKG (QT intervalo) monitoringas ir paciento klinikinės būklės sekimas. Kitos priemonės turi būti taikomos, jei reikia kliniškai arba laikantis nacionalinio apsinuodijimų centro, kur toks yra, rekomendacijų. Kadangi rilpivirinas gerai jungiasi su plazmos baltymais, nepanašu, kad dializė ženkliai pašalintų veikliąją medžiagą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistiniai preparatai, nenukleozidinis atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, ATC kodas – J05AG05.

Veikimo mechanizmas

Rilpivirinas yra ŽIV-1 diarilpirimidino NNATI. Rilpivirino aktyvumas keičiasi nekonkurenciniu būdu slopinant ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę (AT). Rilpivirinas neslopina žmogaus ląstelių DNR α , β ir γ polimerazių.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Rilpivirino aktyvumas prieš laboratorines laukinio tipo ŽIV-1 padermes demonstruotas ūmiai infekuotų T-ląstelių linijoje, kai ŽIV-1/IIIB EC₅₀ reikšmės mediana buvo 0,73 nmol (0,27 ng/ml). Nors rilpivirinas *in vitro* rodė ribotą aktyvumą prieš ŽIV-2 padermę, kai EC₅₀ reikšmės svyravo nuo 2 510 iki 10 830 nmol (nuo 920 iki 3 970 ng/ml), rilpiviriną skirti ŽIV-2 infekcijai gydyti nerekomenduojama dėl klinikinių duomenų nebuvimo.

Rilpivirinas taip pat parodė priešvirusinį aktyvumą prieš plataus ŽIV-1 M grupės spektro (potipiai A, B, C, D, F, G, H) pagrindinius izoliatus su EC₅₀ reikšmėmis, kurios svyravo nuo 0,07 iki 1,01 nmol (nuo 0,03 iki 0,37 ng/ml), ir O grupės pagrindinius izoliatus su EC₅₀ reikšmėmis, kurios svyravo nuo 2,88 iki 8,45 nmol (nuo 1,06 iki 3,10 ng/ml).

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Rilpivirinui atsparūs štamai buvo atrinkti ląstelių kultūroje pradedant skirtingos kilmės ir potipių laukinio tipo ŽIV-1, taip pat ir NNATI atspariais ŽIV-1. Dažniausiai stebėtos atsiradusios su atsparumu susijusios mutacijos apėmė L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ir M230I.

Atsparumas rilpavirinui buvo apibrėžtas kaip EC₅₀ vertės pokytis kartais (angl., *FC*) virš tyrimo biologinės galutinės ribos (angl., *BCO*).

Anksčiau negydyti suaugę tiriamieji

Atsparumo analizei buvo taikomas platesnis virusologinio atsako nepakankamumo apibrėžimas nei pradinėje veiksmingumo analizėje. Pagal 3 fazės tyrimų 48-osios savaitės jungtinę atsparumo analizę, rilpivirino grupėje 62 (iš visų 72) virusologinio atsako nepakankamumo atvejais atsparumas buvo stebėtas tyrimo pradžioje ir gydymo nesėkmės metu. Šioje analizėje su atsparumu NNATI susijusios mutacijos (angl. *Resistance-Associated Mutations*, RAMs), kurios atsirado mažiausiai 2 virusologinio atsako nepakankamumo gydant rilpivirinu atvejais, buvo V90I, K101E, E138K, V179I, E138Q, Y181C, V189I, H221Y ir F227C. Tyrimuose mutacijos V90I ir V189I, kurios buvo nustatytos tyrimų pradžioje, poveikio atsakui neturėjo. E138K pakeitimas dažniausiai atsiradavo gydymo rilpivirinu metu, dažnai kartu su M184I pakeitimu. 48-osios savaitės analizėje 31 iš 62 virusologinio nepakankamumo atvejų buvo nustatytos kartu NNATI ir NATI RAMs, 17 iš šių 31 mutacijos buvo E138K ir M184I derinys. Dažniausios mutacijos buvo tokios pačios 48-osios ir 96-osios savaitės analizėse.

96-osios savaitės jungtinėje atsparumo analizėje mažesni virusologinio atsako nepakankamumo dažniai buvo stebimi sekančių 48 savaitių metu, lyginant su pirmosiomis 48 gydymo savaitėmis. Duomenų nuo 48-osios iki 96-osios savaitės analizėje rilpivirino ir efavireno grupėse buvo atitinkamai 24 (3,5 %) ir 14 (2,1 %) papildomi virusologinio atsako nepakankamumo atvejai. Iš šių virusologinio atsako nepakankamumo atvejų atitinkamai 9 iš 24 ir 4 iš 14 buvo asmenims su pradiniu virusų kiekiu < 100 000 kopijų/ml.

Anksčiau negydyti 12 metų ir jaunesni kaip 18 metų tiriamieji vaikai

Tyrimo TMC278-C213 metu 1-osios kohortos 240-osios savaitės atsparumo duomenų analizėje 46,7 % (7 iš 15) tiriamųjų, kuriems buvo virusologinio atsako nepakankamumas ir po pradinio įvertinimo turimi genotipiniai duomenys, buvo stebimos su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos (RAM). Visiems tiriamiesiems, kuriems buvo nustatytos su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos, paskutiniame vertinimo laikotarpyje nuo pradinio įvertinimo, kuriame buvo gauti genotipiniai duomenys, taip pat buvo nustatyta bent 1 gydymo metu atsiradusi NATI RAM.

Anksčiau negydyti 6 metų ir jaunesni kaip 12 metų tiriamieji vaikai

Galutinėje tyrimo TMC278-C213 2-osios kohortos atsparumo analizėje su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos (RAMs) buvo stebimos 83,3 % (5 iš 6) tiriamųjų, kuriems vertinimo laikotarpyje nuo pradinio įvertinimo buvo gauti genotipiniai duomenys; iš jų 2 iš 6 mutacijos atsirado per pirmąsias 48 savaites ir 4 tiriamiesiems, kuriems buvo nustatytos RAMs rilpivirinui, paskutinio vertinimo metu laikotarpyje nuo pradinio įvertinimo, kuriame buvo gauti genotipiniai duomenys, taip pat buvo nustatyta mažiausiai 1 gydymo metu atsiradusi NATI RAM.

2 metų ir jaunesni kaip 12 metų tiriamieji vaikai, kurių viremija buvo nuslopinta

Tyrimo TMC278HTX2002 metu nė viename tiriamajam nebuvo stebėtas virusologinio atsako nepakankamumas ir gydymo metu atsiradęs atsparumas.

Atsižvelgiant į visus turimus *in vitro* ir *in vivo* duomenis anksčiau negydytiems asmenims, rilpivirino aktyvumą gali veikti sekančios gydymo pradžioje esančios su atsparumu susijusios mutacijos: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V197L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ir M230L. Šiomis su atsparumu rilpivirinui susijusiomis mutacijomis reikia vadovautis tik gydant EDURANT anksčiau negydytus pacientus. Šios su atsparumu susijusios mutacijos buvo išaiškintos tik iš anksčiau negydytų asmenų tyrimų *in vivo* duomenų, todėl jų negalima naudoti numatant rilpivirino aktyvumą asmenims, kuriems gydant antiretrovirusiniais vaistais pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas.

Kaip ir kitų antiretrovirusinių vaistų atveju, skiriant EDURANT, reikia vadovautis atsparumo tyrimų rezultatais.

Kryžminis atsparumas

Nurodytos vietos NNATI mutavęs virusas

67 ŽIV-1 rekombinantinių laboratorinių padermių grupėje su viena su atsparumu susijusia mutacija AT pozicijose, susijusiose su atsparumu NNATI, įskaitant dažniausiai aptinkamus K103N ir Y181C, rilpivirino antivirusinis aktyvumas buvo stebimas 64 padermėms (96 %). Pavienės su atsparumu susijusios mutacijos, susijusios su jautrumo rilpivirinui netekimu, buvo K101P, Y181I ir Y181V. K103N pakeitimas pats nesąlygojo sumažėjusio jautrumo rilpivirinui, tačiau K103N ir L100I derinys sąlygojo 7 kartus sumažėjusį atsparumą rilpivirinui.

Rekombinantiniai klinikiniai izoliatai

Rilpivirinui išliko jautrūs ($FC \leq BCO$) 62 % iš 4 786 ŽIV-1 rekombinantinių klinikinių izoliatų, kurie buvo atsparūs efavirenzui ir (arba) nevirapinui.

Anksčiau negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai

3 fazės ECHO ir THRIVE tyrimų 96-osios savaitės jungtinėje atsparumo analizėje 42 iš 86 asmenų, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas gydant rilpivirinu, buvo nustatytas gydant atsiradęs atsparumas rilpivirinui (remiantis genotipine analize). Šiems pacientams buvo stebėtas toks fenotipinis kryžminis atsparumas kitiems NNATI: etravirinui 32/42, efavirenzui 30/42 ir nevirapinui 16/42. Tarp pacientų su pradiniu virusų kiekiu $\leq 100\,000$ kopijų/ml, 9 iš 27 pacientų su virusologinio atsako nepakankamumu gydant rilpivirinu buvo nustatytas gydant atsiradęs atsparumas rilpivirinui (remiantis genotipine analize) ir toks fenotipinio kryžminio atsparumo dažnis: etravirinui 4/9, efavirenzui 3/9 ir nevirapinui 1/9.

Poveikis elektrokardiogramai

Vartojant rekomenduotą 25 mg vieną kartą per parą dozę, rilpivirino poveikis QTcF intervalui buvo įvertintas atsitiktinės atrankos, placebo ir aktyviai (moksifloksacinas po 400 mg vieną kartą per parą) kontroliuojamame kryžminiame tyrime su 60 sveikų suaugusiųjų, pastovios apykaitos metu atliekant EKG įvertinimą 13 kartų per 24 valandas. Vartojant rekomenduotą 25 mg vieną kartą per parą dozę, EDURANT nėra susijęs su kliniškai reikšmingu poveikiu QTc intervalui.

Didesnės nei terapinės rilpivirino 75 mg vieną kartą per parą ir 300 mg vieną kartą per parą dozės tiriant su sveikais suaugusiaisiais, didžiausi vidutiniai pagal laiką suderinti (95 % viršutinė pasikliautinojo intervalo riba) QTcF intervalo skirtumai, lyginant su placebo grupe, po pradinio lygmens korekcijos buvo atitinkamai 10,7 (15,3) ir 23,3 (28,4) ms. Pastoviai skiriant rilpivirino po 75 mg vieną kartą per parą ir 300 mg vieną kartą per parą, vidutinė C_{max} apytiksliai padidėjo atitinkamai 2,6 ir 6,7 karto, kas yra daugiau nei stebėta vidutinė pastovi C_{max} skiriant rekomenduotą rilpivirino 25 mg vieną kartą per parą dozę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų populiacija

Anksčiau negydyti suaugę tiriamieji

Rilpivirino veiksmingumo įrodymas grindžiamas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamų, 3 fazės tyrimų TMC278-C209 (ECHO) ir TMC278-C215 (THRIVE) 96-osios savaitės duomenimis. Tyrimai buvo identiški pagal dizainą, išskyrus pagrindinį gydymo planą (PP). 96-osios savaitės veiksmingumo analizėje virusologinio atsako dažnis [patvirtintas nenustatomas viruso kiekis (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml)] buvo įvertintas pacientams, be PP papildomai gaunantiems ir gydymą rilpivirinu po 25 mg vieną kartą per parą, lyginant su pacientais, be PP papildomai gaunančiais ir efavirenzą po 600 mg vieną kartą per parą. Kiekviename tyrime buvo stebėtas panašus rilpivirino veiksmingumas, tuo parodant, kad jis yra ne mažesnis nei efavirenzo.

Į tyrimus buvo įtraukti anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai, kurie turėjo $\geq 5\,000$ ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir buvo patikrinti dėl jautrumo N(t)ATI bei specifinių su atsparumu NNATI susijusių mutacijų nebuvimo. ECHO tyrime PP buvo priskirti N(t)ATI: tenofoviro dizoprosilo fumaratas ir emtricitabinas. THRIVE tyrime PP sudarė 2 tyrėjo parinkti N(t)ATI:

tenofoviro dizoproksilo fumaratas ir emtricitabinas arba zidovudinas ir lamivudinas arba abakaviras ir lamivudinas. ECHO tyrime randomizacija buvo stratifikuota pagal viruso kiekį atrankos metu. THRIVE tyrime randomizacija buvo stratifikuota pagal viruso kiekį atrankos metu ir PP N(t)ATI.

Ši analizė apėmė ECHO tyrime dalyvavusius 690 pacientų ir THRIVE tyrime dalyvavusius 678 pacientus, kurie baigė 96 savaičių trukmės gydymą arba nutraukė dalyvavimą anksčiau.

ECHO ir THRIVE tyrimų jungtinės analizės duomenimis, demografiniai duomenys ir rodiklių tyrimo pradžioje ypatybės buvo proporcingi rilpivirino ir efavirenzo grupėse. 3 lentelėje parodytos atrinktos pacientų ligos tyrimo pradžioje charakteristikos rilpivirino ir efavirenzo grupėse.

3 lentelė: ECHO ir THRIVE tyrimuose dalyvavusių anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytų ŽIV-1 infekuotų suaugusių tiriamųjų ligos tyrimo pradžioje charakteristikos (jungtinė analizė)		
	ECHO ir THRIVE tyrimų jungtiniai duomenys	
	Rilpivirinas + PP N=686	Efavirenzas + PP N=682
Ligos charakteristikos tyrimo pradžioje		
Pradinės ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje mediana (ribos), log ₁₀ kopijos/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Pradinio CD4 + ląstelių kiekio mediana (ribos), x 10 ⁶ ląstelių/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Tiriamųjų, kurie infekuoti kartu hepatito B/C virusu, procentas	7,3 %	9,5 %
Tiriamųjų procentas su šiais pagrindinio gydymo planais:		
tenofoviro dizoproksilo fumaratas + emtricitabinas	80,2 %	80,1 %
zidovudinas + lamivudinas	14,7 %	15,1 %
abakaviras + lamivudinas	5,1 %	4,8 %

PP=pagrindinis gydymo planas

4 lentelėje parodyti iš ECHO ir THRIVE tyrimų jungtinių duomenų gauti 48-osios ir 96-osios savaitės veiksmingumo analizės rezultatai rilpivirinu gydytiems pacientams ir efavirenzū gydytiems ligoniams. Atsako dažnis (patvirtintas nenustatomas viruso kiekis < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml) 96-ąją savaitę buvo panašus gydymo rilpivirinu ir gydymo efavirenzū grupėse. 96-ąją savaitę virusologinio atsako nepakankamumo dažnis buvo didesnis rilpivirino grupėje negu efavirenzo grupėje; vis dėlto, dauguma virusologinio atsako nepakankamumo atvejų įvyko per pirmąsias 48 gydymo savaites. 96-ąją savaitę gydymo nutraukimo atvejų dėl nepageidaujamų reakcijų buvo daugiau efavirenzū gydytų pacientų grupėje, negu rilpivirinu gydytų pacientų grupėje. Dauguma šių gydymo nutraukimo atvejų įvyko per pirmąsias 48 gydymo savaites.

4 lentelė: ECHO ir THRIVE tyrimų virusologinė baigtis suaugusiems tiriamiesiems (48-osios savaitės analizės (pirminės) ir 96-osios savaitės analizės jungtiniai duomenys; ITT-TLOVR*)						
	Baigtis 48-osios savaitės analizėje			Baigtis 96-osios savaitės analizėje		
	Rilpivirinas + PP N=686	Efavirenzas + PP N=682	Stebėtas skirtumas (95 % PI) ±	Rilpivirinas + PP N=686	Efavirenzas + PP N=682	Stebėtas skirtumas (95 % PI) ±
Atsakas (patvirtinta < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/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)
Atsako nebuvimas						
Virusologinio atsako nepakankamumas [†]						
Bendras	9,0 % (62/686)	4,8 % (33/682)	NN	11,5 % (79/686)	5,9 % (40/682)	NN
≤ 100 000	3,8 % (14/368)	3,3 % (11/330)	NN	5,7 % (21/368)	3,6 % (12/329)	NN

> 100 000	15,1 % (48/318)	6,3 % (22/352)	NN	18,2 % (58/318)	7,9 % (28/353)	NN
Mirtis	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	NN	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	NN
Nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinių (NR)	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	NN	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	NN
Nutraukė gydymą dėl ne su nepageidaujamu reiškiniu (NR) susijusios priežasties	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	NN	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	NN
Atsakas pagal subkategorijas						
Pagal pagrindinio gydymo plano NATI						
Tenofoviras/emtricitabinas	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)
Zidovudinas/lamivudinas	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)
Abakaviras/lamivudinas	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)
Pagal viruso kiekį tyrimo pradžioje (kopijų/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)
Pagal CD4 kiekį tyrimo pradžioje (x 10⁶ ląstelių/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)

PP=pagrindinis gydymo planas; PI=pasikliautinas intervalas; N=tiriamųjų skaičius gydymo grupėje; NN=nenustatytas.

* Numatomo gydymo laikas iki virusologinio atsako išnykimo.

± Remiantis normaline aproksimacija.

§ Tiriamieji, pasiekę virusologinį atsaką (du iš eilės kartus viruso kiekiai < 50 kopijų/ml) ir išlaikę jį iki 48-osios arba 96-osios savaitės imtinai.

Numatytas atsako dažnių skirtumas (95 % PI) 48-osios savaitės analizėje: 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) ir 96-osios savaitės analizėje: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); abiem atvejais p reikšmė < 0,0001 (ne mažiau veiksmingas esant 12 % ribai) iš logistinės regresijos modelio, įskaitant stratifikacijos veiksnius ir tyrimą.

† Virusologinio atsako nepakankamumas jungtinėje veiksmingumo analizėje: apima asmenis, kuriems atsakas pranyko (patvirtintas viruso kiekis ≥ 50 kopijų/ml po pirminio atsako) arba kuriems viruso kiekis niekada nesumažėjo (nepatvirtintas viruso kiekis < 50 kopijų/ml tęsiant gydymą arba jį nutraukus dėl poveikio nebuvimo arba išnykimo).

¶ Pvz., stebėjimo nutūkimas, reikalavimų nesilaikymas, atšauktas sutikimas.

Jungtinėje ECHO ir THRIVE tyrimų duomenų analizėje 96-ąją savaitę vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus pokytis nuo pradinės vertės buvo +228 x 10⁶ ląstelių/l gydytiems rilpivirinu ir +219 x 10⁶ ląstelių/l efavirenzu gydytiems pacientams [nustatytas gydymo skirtumas (95 % CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Remiantis 96-osios savaitės apibendrinta atsparumo analize, atsparumo baigtys pacientams su pagal protokolą nustatytu virusologinio atsako nepakankamumu bei poriniais genotipais (gydymo pradžioje ir atsiradus nepakankamumui) yra pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė: Atsparumo baigtys pagal pagrindinio gydymo plano NATI režimą (ECHO ir THRIVE tyrimų apibendrinti duomenys 96-osios savaitės atsparumo analizėje)				
	tenofoviras/ emtricitabinas	zidovudinas/ lamivudinas	abakaviras/ lamivudinas	Visi*
Gydyti rilpivirinu				
Atsparumas [#] emtricitabinui/lamivudinui % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Atsparumas rilpivirinui % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Gydyti efavirenzū				
Atsparumas emtricitabinui/lamivudinui % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Atsparumas efavirenzui % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Pacientų skaičius su virusologinio atsako nepakankamumu ir poriniais genotipais (gydymo pradžioje ir atsiradus nepakankamumui) buvo 71, 11 ir 4 rilpivirino grupėje ir 30, 10 bei 2 atitinkamai efavirenzū, tenofoviru/emtricitabino, zidovudino/lamivudino, ir abakaviru/lamivudino grupėse.

Atsparumas buvo apibūdintas kaip bet kokios su atsparumu susijusios mutacijos atsiradimas nepakankamumo atveju.

Pacientams, kuriems gydymas rilpivirinu buvo nesėkmingas ir kuriems išsivystė atsparumas rilpivirinui, dažniausiai buvo stebimas kryžminis atsparumas kitiems patvirtintiems NNATI (etravirinui, efavirenzū, nevirapinui).

TMC278-C204 buvo atsitiktinės atrankos, aktyviai kontroliuojamas, 2b fazės klinikinis tyrimas su anksčiau negydytais ŽIV-1 infekuotais suaugusiais pacientais, kurį sudarė 2 dalys: iki 96 savaičių trukmės pradinė, dalinai koduota dozės nustatymo dalis (rilpivirino dozės koduotos), po kurios eina ilgalaikė, atvira dalis. Kai buvo parinkta dozė 3 fazės tyrimams, tyrimo atviroje dalyje visi pacientai, kurie pradžioje buvo atrinkti vartoti vieną iš trijų rilpivirino dozių, be PP dar buvo gydomi rilpivirinu po 25 mg vieną kartą per parą. Kontrolinės grupės pacientai abiejose tyrimo dalyse be PP gavo ir efavirenzū po 600 mg vieną kartą per parą. PP sudarė 2 tyrėjo parinkti N(t)ATI: zidovudinas ir lamivudinas arba tenofoviru dizoproksilo fumaratas ir emtricitabinas.

TMC278-C204 tyrime buvo įtraukti 368 anksčiau negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo $\geq 5\,000$ kopijų/ml, jie anksčiau buvo ≤ 2 savaites gydyti N(t)ATI arba proteazių inhibitoriumi, nebuvo vartoję NNATI ir buvo patikrinti dėl jautrumo N(t)ATI bei specifinių su atsparumu NNATI susijusių mutacijų nebuvimo.

96 savaitę pacientų, kurie turėjo < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir vartojo rilpiviriną po 25 mg (N=93), santykis palyginti su tiriamaisiais, kurie vartojo efavirenzū (N=89), buvo atitinkamai 76 % ir 71 %. CD4⁺ ląstelių kiekio vidutinis pokytis nuo pradinio lygmens buvo 146×10^6 ląstelių/l vartojusių rilpiviriną 25 mg grupėje ir 160×10^6 ląstelių/l vartojusių efavirenzū grupėje.

Tarp pacientų, kuriems 96-ąją savaitę buvo nustatytas atsakas, 240-ąją savaitę nenustatomas viruso kiekis (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml) išliko 74 % rilpivirinu gydomų tiriamųjų palyginti su 81 % tiriamųjų, kurie buvo gydomi efavirenzū. 240-osios savaitės analizėse saugumo problemų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Anksčiau negydyti 12 metų ir jaunesni kaip 18 metų tiriamieji vaikai

Rilpivirino 25 mg dozės, vartojamos vieną kartą per parą, kartu su tyrėjo parinktu PP, kurio sudėtyje buvo du N(t)ATI, farmakokinetika, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas buvo įvertinti vienos imties atviro 2 fazės tyrimu (TMC278-C213 1-oje kohortoje), kuriame dalyvavusių ŽIV-1 užsikrėtusių pirmiau antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydytų pacientų paauglių kūno masė buvo ne mažesnė kaip 32 kg. Analizė apėmė 36 pacientų, kurie baigė ne trumpesnę kaip 48 savaičių gydymo kursą arba nutraukė vartojimą anksčiau, duomenis.

Trisdešimt šešių (36) tiriamųjų amžiaus mediana buvo 14,5 metų (diapazonas: nuo 12 iki 17 metų), 55,6 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 88,9 % – juodaodžiai ir 11,1 % – azijiečiai. Pradinės ŽIV-1 RNR plazmoje mediana buvo 4,8 log₁₀ kopijų/ml, o pradinio CD4⁺ ląstelių kiekio mediana buvo 414 × 10⁶ ląstelių/l (diapazonas: nuo 25 iki 983 × 10⁶ ląstelių/l).

6-oje lentelėje yra apibendrinami TMC278-C213 tyrimo 1-osios kohortos 48-os ir 240-os savaitės virusologinės baigties rezultatai. Iki 48-os savaitės šeši tiriamieji nutraukė dalyvavimą tyrime dėl virusologinio atsako nepakankamumo, o 3 tiriamieji dalyvavimą tyrime nutraukė po 48-os savaitės. Dėl nepageidaujamo poveikio dalyvavimą tyrime 48-ąją savaitę nutraukė vienas tiriamasis, o 240-os savaitės analizėje daugiau tiriamųjų, pasitraukusių iš tyrimo dėl nepageidaujamų poveikių, nebuvo.

6 lentelė: Tyrimo TMC278-C213 1-osios kohortos virusologinė baigtis paaugliams tiriamiesiems – 48 bei 240 savaitės analizės duomenys; ITT-TLOVR*

	48 savaitė N=36	240 savaitė N=32
Atsakas (patvirtinta < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/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)
Atsako nebuvimas		
Virusologinio atsako nepakankamumas [±]		
Iš viso	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100 000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100 000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
CD4 ⁺ ląstelių skaičiaus padidėjimas (vidurkis)	201,2 x 10 ⁶ ląstelių/l	113,6 x 10 ⁶ ląstelių/l

N= tiriamųjų skaičius gydymo grupėje.

* Numatomo gydymo laikas iki virusologinio atsako išnykimo.

§ Tiriamieji, pasiekę virusologinį atsaką (du iš eilės kartus viruso kiekiai < 50 kopijų/ml) ir išlaikę jį iki 48-osios arba 240-osios savaitės imtinai.

± Virusologinio atsako nepakankamumas veiksmingumo analizėje: apima asmenis, kuriems atsakas pranyko (patvirtintas viruso kiekis ≥ 50 kopijų/ml po pirminio atsako) arba kuriems viruso kiekis niekada nesumažėjo (nebuvo patvirtintas viruso kiekis < 50 kopijų/ml tęsiant gydymą arba jį nutraukus dėl poveikio nebuvimo arba išnykimo).

Anksčiau negydyti 6 metų ir jaunesni kaip 12 metų tiriamieji vaikai

Vienos grupės atvirojo 2 fazės tyrimo TMC278-C213 2-joje kohortoje, kurioje buvo anksčiau antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydyti ŽIV-1 infekuoti vaikai nuo 6 metų ir jaunesni kaip 12 metų bei sveriantys mažiausiai 17 kg, buvo vertinama kartą per parą skiriamų pagal kūno svorį pritaikytų 12,5, 15 ir 25 mg rilpivirino dozių farmakokinetika, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas kartu skiriant tyrėjo parinktą PP, kurio sudėtyje buvo du NATI. 48 savaitės analizė apėmė 18 tiriamųjų, 17 (94,4 %) tiriamųjų užbaigė 48 savaitę trukmės gydymo laikotarpį, o 1 (5,6 %) tiriamasis nutraukė dalyvavimą tyrime anksčiau, nes jam pasireiškė virusologinė vertinamoji baigtis. 18 tiriamųjų amžiaus mediana buvo 9,0 metų (intervalas 6–11 metų) ir svorio mediana tyrimo pradžioje buvo 25 kg (intervalas 17–51 kg). 88,9 % buvo juodaodžių ir 38,9 % buvo moteriškos lyties. Pradinio virusų kiekio kraujo plazmoje mediana buvo 55 400 kopijų/ml (intervalas 567–149 000), o absoliutaus pradinio CD4⁺ ląstelių skaičiaus mediana buvo 432,5 × 10⁶ ląstelių/l (intervalas 12–2 068 × 10⁶ ląstelių/l).

13 iš 18 (72,2 %) tiriamųjų 48 savaitę ŽIV-1 RNR buvo <50 kopijų/ml, kai tuo tarpu tiriamųjų, kuriems 48 savaitę ŽIV-1 RNR buvo ≥50 kopijų/ml, skaičius buvo 3 iš 18 (16,7 %). Dviems tiriamiesiems trūko virusų kiekio 48-ąją savaitę duomenų, tačiau jie toliau tęsė dalyvavimą tyrime. Šių 2 tiriamųjų virusų kiekis po 48-os savaitės buvo <50 kopijų/ml. CD4⁺ ląstelių padidėjimo 48-ąją savaitę nuo pradinio vertinimo mediana buvo 220 × 10⁶ ląstelių/l (intervalas 520–635 x 10⁶ ląstelių/l).

2 metų ir jaunesni kaip 12 metų tiriamieji vaikai, kurių viremija buvo nuslopinta

Atvirasis vienos grupės 2 fazės tyrimas TMC278HTX2002 buvo skirtas įvertinti rilpivirino farmakokinetiką, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą pagal kūno svorį jį skiriant 12,5, 15 ir 25 mg paros dozėmis kartu su tyrėjo parinktu PP ŽIV-1 infekuotiems 2 metų ir jaunesniems kaip 12 metų bei sveriantiems mažiausiai 10 kg tiriamiesiems vaikams, kurių viremija buvo nuslopinta. Visi dalyviai užbaigė 48 savaičių gydymą.

26 tiriamųjų amžiaus mediana buvo 9,9 metų, 61,5 % buvo vyriškos lyties, 50 % buvo juodaodžiai, 26,9 % - azijiečiai ir 23,1 % - baltieji. Svorio mediana tyrimo pradžioje buvo 28,1 kg (intervalas 16–60 kg). Pradinis ŽIV-1 virusų kiekis kraujo plazmoje 25 (96,2 %) tiriamųjų buvo neaptinkamas (<50 kopijų/ml) ir 1 (3,8 %) tiriamajam pradinis virusų kiekis kraujo plazmoje buvo ≥ 50 kopijų/ml (125 kopijų/ml). Absoliutaus pradinio CD4⁺ ląstelių skaičiaus mediana buvo $881,5 \times 10^6$ ląstelių/l (intervalas $458\text{--}1327 \times 10^6$ ląstelių/l).

Visų 26 rilpivirinu (kartu su PP) gydytų tiriamųjų viremija 48 savaitę buvo nuslopinta (virusų kiekis kraujo plazmoje <50 kopijų/ml). CD4⁺ ląstelių skaičiaus pokyčio 48 savaitę nuo pradinio vertinimo mediana buvo $-27,5 \times 10^6$ ląstelių/l (intervalas $-275\text{--}279 \times 10^6$ ląstelių/l).

Nėštumas

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 19 nėščių moterų antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais bei pogimdyminiu laikotarpiu, metu buvo įvertintas rilpivirino vartojimas kartu su pagrindiniu gydymo režimu. Farmakokinetikos duomenys parodė, kad bendroji rilpivirino, kaip antiretrovirusinio gydymo režimo dalies, ekspozicija (AUC) nėštumo metu buvo maždaug 30 % mažesnė, lyginant su pogimdyminiu laikotarpiu (6–12 savaičių). Virusologinis atsakas buvo bendrai išlaikytas viso tyrimo metu: iš 12-os tyrimą užbaigusios tiriamųjų 10-čiai tyrimo pabaigoje nustatytas sumažėjęs virusų kiekis; kitoms 2-iesiems tiriomosioms virusų kiekio padidėjimas buvo stebėtas tik pogimdyminiu laikotarpiu, iš jų bent 1 tiriamajai dėl įtariamo suboptimalaus antiretrovirusinio gydymo nurodymų laikymosi. ŽIV perdavimo iš motinos vaikui nebuvo nė vienam iš 10-ties gimusių vaikų, kurių motinos baigė dalyvavimą tyrime bei kurioms buvo žinomas ŽIV statusas. Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu rilpivirinas buvo gerai toleruojamas. Naujų saugumo duomenų, lyginant su žinomu rilpivirino saugumo profiliu ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems, negauta (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rilpivirino farmakokinetinės savybės buvo įvertintos tyrimuose su sveikais suaugusiais tiriamaisiais ir anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytais bei kurių viremija buvo nuslopinta ŽIV-1 infekuotais ≥ 6 metų ir sveriančiais ≥ 16 kg pacientais. ŽIV-1 infekuotų pacientų rilpivirino ekspozicija paprastai buvo mažesnė palyginti su sveikais tiriamaisiais.

Absorbcija

Išgėrus vaistinio preparato, didžiausia rilpivirino koncentracija plazmoje paprastai susidaro per 4-5 valandas. EDURANT absoliutus biologinis prieinamumas nežinomas.

Maisto poveikis išgerto vaistinio preparato absorbcijai

Rilpivirino ekspozicija buvo maždaug 40 % mažesnė, kai EDURANT buvo vartojamas nevalgius, palyginti su normalaus kaloringumo maistu (533 kcal) arba labai riebiu ir kaloringu maistu (928 kcal). Kai EDURANT buvo vartojamas tik su daug baltymų turinčiu maitinamuoju gėrimu, ekspozicijos buvo 50 % mažesnės nei kai buvo vartojamas su maistu. Siekiant optimalios absorbcijos, EDURANT **privaloma vartoti su maistu**. EDURANT vartojant nevalgius arba tik su maitinamuoju gėrimu, gali sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje, todėl gali susilpnėti EDURANT terapinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

In vitro maždaug 99,7 % rilpivirino jungiasi prie plazmos baltymų, visų pirma prie albumino. Žmonėms rilpivirino pasiskirstymas kituose nei plazma audiniuose (pvz., cerebrospinaliniame skystyje, lytinių takų išskyrose) nebuvo įvertintas.

Biotransformacija

Eksperimentai *in vitro* rodo, kad rilpivirinas pirmiausiai yra metabolizuojamas oksidacijos būdu veikiant citochromo P450 (CYP) 3A sistemai.

Eliminacija

Rilpivirino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 45 valandos. Išgėrus vienkartinę ¹⁴C-rilpivirino dozę, vidutiniškai 85 % ir 6,1 % radioaktyvios medžiagos gali būti aptikta atitinkamai išmatose ir šlapime. Su išmatomis nepakitusio rilpivirino pavidalu yra pašalinama vidutiniškai 25 % išgertos dozės. Šlapime nepakitusio rilpivirino buvo aptikti tik pėdsakai (< 1 % dozės).

Papildoma informacija apie specialias grupes

Vaikų populiacija

Rilpivirino farmakokinetikos antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais 6 metų ir jaunesnių kaip 18 metų, sveriančių mažiau nei 16 kg vaikų anksčiau negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių ar tų, kurių viremija nuslopinta, ir vartojančių rekomenduojamą pagal svorį pritaikytą gydymą rilpivirinu, rezultatai buvo palyginami arba aukštesni (t.y. remiantis farmakokinetikos modeliavimu, AUC didesnis 39 %), lyginant su rezultatais, gautais tiriant anksčiau negydytus ŽIV-1 užsikrėtusius suaugusius pacientus.

Rilpivirino farmakokinetika jaunesniems kaip 6 metų ar sveriantiems mažiau kaip 16 kg vaikams formaliai įvertinta nebuvo.

Senyvi pacientai

ŽIV infekuotų pacientų populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad rilpivirino farmakokinetika amžiaus ribose (18-78 metai) nesiskiria (tik 3 tiriamieji buvo 65 metų amžiaus arba vyresni). Senyviems pacientams EDURANT dozės keisti nereikia. Šioje populiacijoje EDURANT reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Lytis

Kliniškai reikšmingų rilpivirino farmakokinetikos skirtumų vyrams ir moterims nepastebėta.

Rasė

ŽIV infekuotų pacientų populiacijos rilpivirino farmakokinetikos analizė parodė, kad rasė neturi kliniškai reikšmingo poveikio rilpivirino ekspozicijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Rilpivirinas yra pirmiausiai metabolizuojamas ir šalinamas per kepenis. Tyrime lyginant 8 pacientus su nedideliu kepenų pakenkimu (A klasė pagal *Child-Pugh*) su 8 kontroliniais pacientais, ir 8 pacientus, sergančius vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu (B klasė pagal *Child-Pugh*) su 8 kontroliniais pacientais, kartotinių dozių rilpivirino ekspozicija pacientams su nedideliu kepenų pakenkimu buvo didesnė 47 %, o pacientams su vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu – didesnė 5 %. Tačiau negalima atmesti, kad farmakologiškai aktyvaus, nesusijungusio rilpivirino ekspozicija žymiai padidėja esant vidutinio sunkumo kepenų pakenkimui.

Pacientams su vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu dozės keisti nesiūloma, bet preparatą patariama vartoti atsargiai. EDURANT netirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), todėl EDURANT nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų pakenkimu (žr. 4.2 skyrių).

Gretutinė hepatito B ir (arba) hepatito C virusų infekcija

Populiacijos rilpivirino farmakokinetikos analizė parodė, kad gretutinė hepatito B ir (arba) hepatito C virusų infekcija kliniškai reikšmingo poveikio rilpivirino ekspozicijai neturi.

Sutrikusi inkstų funkcija

Rilpivirino farmakokinetika pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, netirta. Rilpivirino išsiskyrimas per inkstus yra nereikšmingas. Pacientams, kuriems yra nedidelis arba vidutinio sunkumo inkstų pakenkimas, dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas arba galutinės stadijos inkstų liga, EDURANT reikia vartoti atsargiai, nes koncentracijos plazmoje gali padidėti dėl inkstų funkcijos sutrikimo sąlygoto vaistinio preparato absorbcijos, pasiskirstymo ir (arba) metabolizmo sutrikimo. Pacientams su sunkiu inkstų pakenkimu arba galutinės stadijos inkstų liga EDURANT kartu su stipriai veikiančiu CYP3A inhibitoriumi reikia vartoti tik tuo atveju, kai nauda viršija riziką. Kadangi rilpivirinas gerai jungiasi prie plazmos baltymų, nepanašu, kad jį reikšmingai pašalins hemodializė arba peritoninė dializė (žr. 4.2 skyrių).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Bendroji rilpivirino ekspozicija kartą per parą suvartojus 25 mg rilpivirino, kaip antiretrovirusinio gydymo režimo dalį, buvo mažesnė nėštumo metu (panaši 2-ojo ir 3-iojo trimestro metu), lyginant su laikotarpiu po gimdymo (žr. 7 lentelę). Neprisijungusio (t. y. aktyvaus) rilpivirino farmakokinetikos rodmenų sumažėjimas nėštumo metu, lyginant su laikotarpiu po gimdymo, buvo ne toks ryškus kaip bendrojo rilpivirino.

25 mg rilpivirino dozę kartą per parą vartojančių moterų 2-ojo nėštumo trimestro metu vidutinės individualios bendrojo rilpivirino C_{max} , $AUC_{24 \text{ val.}}$ ir C_{min} reikšmės buvo atitinkamai 21 %, 29 % ir 35 % mažesnės lyginant su laikotarpiu po gimdymo, o 3-iojo nėštumo trimestro metu C_{max} , $AUC_{24 \text{ val.}}$ ir C_{min} reikšmės buvo atitinkamai 20 %, 31 % ir 42 % mažesnės lyginant su laikotarpiu po gimdymo.

7 lentelė: Bendrojo rilpivirino farmakokinetiniai rodmenys vartojant 25 mg rilpivirino dozę kartą per parą, kaip antiretrovirusinio gydymo režimo dalį, antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo rilpivirino farmakokinetika (vidutinis rodmuo ± SN, t_{max} : mediana [intervalas])	Laikotarpis po gimdymo (6-12 savaičių) (n=11)	2-asis nėštumo trimestras(n=15)	3-asis nėštumo trimestras (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max} , val.	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
$AUC_{24 \text{ val.}}$, ng.val./ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksinis poveikis

Graužikams buvo stebėtas su kepenų fermento indukcija susijęs toksinis poveikis kepenims. Šunims buvo pastebėtas į cholestazę panašus poveikis.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai

Tyrimai su gyvūnais neįrodė susijusio toksiškumo embrionui ar vaisiui, ar poveikio reprodukcinei funkcijai. Žiurkėms ir triušiams rilpivirinas nėra teratogeniškas. Ekspozicijos (remiantis AUC), kurioms esant žiurkių ir triušių embrionui ir vaisiui nebuvo stebėta nepageidaujamo poveikio (angl., *No Observed Adverse Effects Levels [NOAEL]*), buvo atitinkamai 15 ir 70 kartų didesnės nei ekspozicija žmogui (ne jaunesniems kaip 12 metų ir sveriantiems daugiau kaip 32 kg) vartojant rekomenduotą 25 mg vieną kartą per parą dozę.

Kancerogenezė ir mutagenezė

Rilpivirino galimas kancerogeninis poveikis buvo įvertintas pelėms ir žiurkėms iki 104 savaičių skiriant vaistinį preparatą per zondą. Kancerogeninio poveikio tyrimuose skiriant mažiausias tiriamas dozes, sisteminės rilpivirino ekspozicijos (remiantis AUC) buvo didesnės nei 12 kartų (pelėms) ir didesnės nei 1,4 karto (žiurkėms), palyginti su tikėtina ekspozicija žmogui, vartojant 25 mg dozę kartą per parą. Žiurkėms su vaistiniu preparatu susijusių navikų nebuvo. Pelėms rilpivirinas buvo susijęs kepenų ląstelių neoplazmų atsiradimu patinėliams ir patelėms. Pastebėti kepenų ląstelių radiniai pelėms gali būti būdingi graužikams.

Nustatyta, kad rilpivirinas nesukėlė poveikio *Ames* atvirkštinės mutacijos tyrimo *in vitro* ir klastogeninio poveikio pelės limfomos tyrimo *in vitro* metu esant arba nesant metabolinio aktyvinimo sistemai. Pelių mikrobranduolių mėginio *in vivo* metu rilpivirinas nesukėlė chromosomų pažeidimo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Povidonas K30 (E1201)
Polisorbatas 20
Silikatinė mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės dangalas

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė 2910 6 mPa.s (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3000
Triacetinas (E1518)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

75 ml didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno (PP) vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir hermetine apsaugine plėvele. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 30 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/736/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2011 m. lapkričio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. liepos 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EDURANT 2,5 mg disperguojamosios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra rilpivirino hidrochlorido, atitinkančio 2,5 mg rilpivirino (*rilpivirinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 5,51 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Disperguojamosios tabletės

Baltos arba beveik baltos spalvos, apvali, 6,5 mm diametro disperguojamoji tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „TMC“ ir kitoje pusėje – „PED“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Deriniu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais, EDURANT yra skirtas suaugusiųjų ir vaikų, sveriančių mažiausiai 25 kg, kuriems nėra nustatytų su atsparumu nenukležozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) klasės vaistiniams preparatams mutacijų, ir kurių kraujyje viruso kiekis yra $\leq 100\,000$ ŽIV-1 RNR kopijų/ml, 1 tipo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) infekcijos gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Gydymas EDURANT turi būti skiriamas, atsižvelgiant į genotipinio atsparumo tyrimo rezultatus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti turi gydytojas, kuris turi ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama EDURANT dozė vaikams nuo 2 metų iki mažiau kaip 18 metų apskaičiuojama pagal kūno svorį (žr. 1 lentelę). EDURANT 2,5 mg disperguojamosios tabletės gali būti skiriamos tik vaikams, sveriantiems mažiausiai 14 kg ir ne daugiau kaip 25 kg. EDURANT **reikia išstirpinti vandenyje ir privaloma vartoti su maistu** (žr. 5.2 skyrių).

1 lentelė. Rekomenduojama EDURANT dozė vaikams

Kūno svoris	Dozė (kartą per parą su maistu)
Daugiau kaip arba lygiai 14 kg ir mažiau kaip 20 kg	12,5 mg kartą per parą (penkios 2,5 mg disperguojamosios tabletės)
Daugiau kaip arba lygiai 20 kg ir mažiau kaip 25 kg	15 mg kartą per parą (šešios 2,5 mg disperguojamosios tabletės)

Plėvele dengtos tabletės

EDURANT taip pat tiekiamas kaip 25 mg tabletės. EDURANT 25 mg plėvele dengtos tabletės turi būti skiriamos vaikams ir suaugusiems pacientams, sveriantiems ne mažiau kaip 25 kg. Buvo

pastebėtas 1 x 25 mg plėvele dengtos tabletės ir 10 x 2,5 mg disperguojamųjų tablečių biologinio prieinamumo skirtumas, todėl šių tablečių vienus pakeisti kitomis negalima.

Praleista dozė

Pacientui praleidus EDURANT dozę ir praėjus ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vaistinio preparato vartojimo laiko, vaistinio preparato privaloma išgerti nedelsiant valgio metu ir toliau laikytis įprasto dozavimo režimo. Pacientui praleidus EDURANT dozę ir praėjus daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vaistinio preparato vartojimo laiko, praleistos dozės vartoti nereikia, o toliau vaistinį preparatą reikia vartoti įprastu dozavimo režimu.

Jei pacientas vemia 4 valandų laikotarpyje po vaisto pavartojimo, reikia gerti kitą EDURANT dozę valgio metu. Jei pacientas vemia praėjus daugiau nei 4 valandoms po vaisto pavartojimo, iki įprasto sekančios dozės vartojimo laiko papildomos dozės gerti nereikia.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

EDURANT daugiausia buvo tirtas pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rilpivirino dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar galutinės stadijos inkstų liga, rilpiviriną reikia vartoti atsargiai. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar galutinės stadijos inkstų liga, rilpiviriną vartoti kartu su stipriu CYP3A inhibitoriu (pvz., ritonaviru sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi) galima tik tada, jei nauda viršija riziką (žr. 5.2 skyrių).

Gydymas rilpivirinu sukėlė ankstyvą nedidelį vidutinių kreatinino kiekių serume padidėjimą, kuris gydymo laikotarpiu išliko stabilus ir nėra vertinamas kliniškai reikšmingu (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Informacija apie EDURANT vartojimą pacientams, kuriems yra nedidelis arba vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas (A ar B klasės pagal *Child-Pugh*), yra ribota. Pacientams, kuriems yra nedidelis arba vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, EDURANT dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas, EDURANT reikia vartoti atsargiai. EDURANT netirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), todėl EDURANT nerekomenduojama skirti pacientams su sunkiu kepenų pakenkimu (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

EDURANT saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 2 metų amžiaus ar sveriantiems mažiau nei 14 kg, dar neištirti. Duomenų nėra.

Nėštumas

Nėštumo metu buvo pastebėta mažesnė rilpivirino ekspozicija, todėl reikia atidžiai stebėti virusų kiekį. Kaip alternatyvą galima apsvarstyti keitimą į gydymą kitu ART režimu (žr. 4.4, 4.6, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

EDURANT disperguojamąsias tabletes **reikia ištirpinti vandenyje ir privaloma jas vartoti su maistu** (žr. 5.2 skyrių). Pacientui negalima kramtyti ar nuryti visų EDURANT disperguojamųjų tablečių. Vartojimui palengvinti, ištirpinus gautą mišinį galima praskiesti toliau išvardytais gėrimais ar sumaišyti su minkštu maistu: vandeniu, pienu, apelsinų sultimis ar obuolių tyrė. Reikia laikytis toliau pateiktų nurodymų:

- Įdėkite tabletes į puodelį, pripilkite 5 ml (1 šaukštelį) kambario temperatūros vandens. Tablečių netrupinkite.
- Atsargiai pasukiokite puodelį, kad tabletės ištirtų. Mišinys susidrums.
- Nedelsiant išgerkite visą vaistinį preparatą arba, kad būtų lengviau vartoti vaistinį preparatą, pripilkite dar 5 ml (1 šaukštelį) vandens ar kokio nors kito toliau išvardyto skysčio: pieno, apelsinų sulčių ar obuolių tyrės, prieš vartojimą palaikytų kambario temperatūroje. Vaistinį

preparatą išmaišykite pasukiodami puodelį ir iškart suvartokite. Jei reikia, galima naudoti šaukštą.

- Įsitikinkite, kad buvo suvartota visa dozė ir vaistinio preparato puodelyje neliko, jei reikia pripilkite dar 5 ml (1 šaukštelį) vandens ar to paties gėrimo (pieno, apelsinų sulčių) ar obuolių tyrės, pasukiokite puodelį ir iškart išgerkite.

Pacientas vaistinio preparato dozę turi suvartoti nedelsiant. Jei nesuvartojamas iškart, mišinį reikia išmesti ir paruošti naują vaistinio preparato dozę.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

EDURANT negalima vartoti su toliau išvardytais vaistiniais preparatais, nes gali ženkliai sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje (dėl CYP3A fermento indukcijos arba skrandžio pH padidėjimo), dėl ko gali išnykti gydymasis EDURANT poveikis (žr. 4.5 skyrių):

- prieštraukuliniais preparatais: karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu;
- prieštuberkulioziniais preparatais: rifampicinu, rifapentinu;
- protonų siurblio inhibitoriais, pvz., omeprazolu, ezomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu;
- sisteminiu gliukokortikoidu deksametazonu, išskyrus gydymą vienkartinė doze;
- paprastąją jonažolę (lot. *Hypericum perforatum*).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Virusologinio atsako nepakankamumas ir atsparumo išsivystymas

EDURANT nebuvo įvertintas pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškęs virusologinio atsako nepakankamumas bet kuriam kitam antiretrovirusiniam gydymui. Su atsparumu rilpivirinui susijusių mutacijų sąrašu, pateiktu 5.1 skyriuje, reikia vadovautis tik gydant EDURANT anksčiau negydytus pacientus.

Apibendrintoje iki 96 savaitės imtinai 3 fazės suaugusiųjų klinikinių tyrimų TMC278-C209 (ECHO) ir TMC278-C215 (THRIVE) rezultatų veiksmingumo analizėje rilpivirinu gydyti pacientai, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, turėjo didesnę virusologinio atsako nepakankamumo riziką (18,2 % gydytų rilpivirinu lyginant su 7,9 % gydytų efavirenzu), palyginti su pacientais, kurių pradinis viruso kiekis buvo ≤ 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml (5,7 % gydytų rilpivirinu lyginant su 3,6 % gydytų efavirenzu). Didesnė virusologinio atsako nepakankamumo rizika rilpivirinu gydytiems pacientams buvo pastebėta per pirmąsias 48 šių tyrimų savaites (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kurių pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir kuriems atsirado virusologinio atsako nepakankamumas, dažniau vystėsi atsparumas nenukležidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) klasės vaistiniams preparatams. Jungtinis atsparumas lamivudinui/emtricitabinui dažniau vystėsi tiems pacientams, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas gydantis rilpivirinu, nei tiems, kuriems atsirado virusologinio atsako nepakankamumas gydantis efavirenzu (žr. 5.1 skyrių).

TMC278-C213 tyrimo su paaugliais ir vaikais metu gauti duomenys bendrai atitiko šią informaciją. Tyrimo TMC278HTX2002 metu virusologinio atsako nepakankamumo nestebėta (daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje).

Rilpivirinu turėtų būti gydomi tik tie pacientai, kurie, kaip manoma, gerai laikysis antiretrovirusinio gydymo nurodymų, nes nepakankamas gydymo režimo laikymasis gali vesti prie atsparumo atsiradimo ir gydymo galimybių ateityje praradimo.

Kaip ir kitus antiretrovirusinius preparatus, rilpivirino reikia skirti, vadovaujantis atsparumo tyrimų rezultatais (žr. 5.1 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Vartojamas didesnėmis nei gydamosios dozėmis (75 ir 300 mg vieną kartą per parą) rilpivirinas buvo susijęs su QTc intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje (EKG) (žr. 4.5, 4.8 ir 5.2 skyrius). Rekomenduojama 25 mg vieną kartą per parą doze vartojamas EDURANT nėra susijęs su klinikiu požiūriu reikšmingu poveikiu QTc. EDURANT reikia vartoti atsargiai, jei jis skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti verpstinę polimorfinę skilvelių tachikardiją (*Torsade de Pointes*).

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pradėjus skirti KARG yra sunkus imuninės sistemos deficitas, gali atsirasti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius ar likusius oportunistinius ligų sukėlėjus, ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tinkami pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos bei *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kuriuos uždegimo simptomus ir, kai reikia, skirti gydymą.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Nėštumas

EDURANT gali būti vartojamas nėštumo metu, tik jeigu galima nauda viršija galimą riziką. Nėštumo metu per parą vartojant 25 mg rilpivirino dozę, buvo pastebėta mažesnė rilpivirino ekspozicija. 3 fazės tyrimuose mažesnė rilpivirino ekspozicija, kuri buvo panaši į stebėtą nėštumo metu, buvo susijusi su padidėjusia virusologinės nesėkmės rizika, dėl to reikia atidžiai stebėti virusų kiekį (žr. 4.6, 5.1 ir 5.2 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti keitimą į gydymą kitu ART režimu.

Svarbi informacija apie kai kurias sudedamąsias EDURANT dalis

EDURANT sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurie veikia rilpivirino ekspoziciją

Rilpiviriną pirmiausiai metabolizuoja citochromas P450 (CYP)3A. Vaistiniai preparatai, kurie sužadina arba slopina CYP3A veikimą, gali turėti poveikį rilpivirino klirensui (žr. 5.2 skyrių). Buvo stebėta, kad rilpivirino skyrimas kartu su CYP3A indukuojančiais vaistiniais preparatais sumažina rilpivirino koncentracijas plazmoje, dėl ko gali susilpnėti gydymasis rilpivirino poveikis. Rilpiviriną skiriant kartu su CYP3A slopinančiais vaistiniais preparatais buvo stebėtas rilpivirino koncentracijų plazmoje padidėjimas.

Rilpiviriną skiriant kartu su skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais gali sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje ir todėl gali susilpnėti gydymasis EDURANT poveikis.

Vaistiniai preparatai, kuriems rilpivirino vartojimas turi poveikį

Nėra tikėtina, kad rekomenduojama rilpivirino dozė turi kliniškai reikšmingą poveikį vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP fermentai, ekspozicijai.

Rilpivirinas slopina P-glikoproteiną *in vitro* (IC_{50} yra 9,2 μ M). Klinikiniame tyrime rilpivirinas reikšmingai neveikė digoksino farmakokinetikos. Vis dėlto negalima visiškai atmesti, kad rilpivirinas gali didinti kitų P-glikoproteino pernešamų vaistų, kurie yra jautresni žarnyno P-gp slopinimui (pvz., dabigatrano eteksilato), ekspoziciją.

Rilpivirinas yra pernešėjo *MATE-2K* inhibitorius *in vitro* ($IC_{50} < 2,7$ nmol). Klinikinė šio reiškimo reikšmė šiuo metu nežinoma.

Nustatytos ir teorinės sąveikos su atrinktais antiretrovirusiniais ir ne antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais yra išvardytos 2 lentelėje.

Sąveikų lentelė

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Rilpivirino ir kartu skiriamų vaistinių preparatų sąveikos išvardytos 2 lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, be pakeitimų – „↔“, netaikoma – „NA“, pasikliautinis intervalas – „PI“).

2 lentelė: SĄVEIKOS IR DOZAVIMO REKOMENDACIJOS VARTOJANT SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS		
Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika Geometrinis vidutinis pokytis (%)	Rekomendacijos dėl vaistinių preparatų skyrimo kartu
ANTIINFEKGINIAI PREPARATAI		
Antiretrovirusiniai preparatai		
<i>ŽIV NATI/N[t]/ATI</i>		
Didanozinas* [#] 400 mg vieną kartą per parą	didanozino AUC ↑ 12 % didanozino C _{min} NA didanozino C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia. Didanoziną reikia skirti mažiausiai dvi valandas prieš arba mažiausiai keturias valandas po rilpivirino vartojimo.
Tenofoviras dizoproksilis* [#] 245 mg vieną kartą per parą	tenofoviro AUC ↑ 23 % tenofoviro C _{min} ↑ 24 % tenofoviro C _{max} ↑ 19 % rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
Kiti NATI (abakaviras, emtricitabinas, lamivudinas, stavudinas ir zidovudinas)	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
<i>ŽIV NNATI</i>		
NNATI (delavirdinas, efavirenas, etravirinas, nevirapinas)	Netirta.	Rilpivirino nerekomenduojama skirti kartu su kitais NNATI.
<i>ŽIV proteazių inhibitoriai (PI) – skiriant kartu su maža ritonaviro doze</i>		
Darunaviras/ritonaviras* [#] 800/100 mg vieną kartą per parą	darunaviro AUC ↔ darunaviro C _{min} ↓ 11 % darunaviro C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↑ 130 % rilpivirino C _{min} ↑ 178 % rilpivirino C _{max} ↑ 79 % (CYP3A fermentų slopinimas)	Rilpivirino vartojant kartu su ritonaviru sustiprintais PI, padidėja rilpivirino koncentracijos plazmoje, tačiau dozės keisti nereikia.
Lopinaviras/ritonaviras (minkšta kapsulė)* [#] 400/100 mg du kartus per parą	lopinaviro AUC ↔ lopinaviro C _{min} ↓ 11 % lopinaviro C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↑ 52 % rilpivirino C _{min} ↑ 74 % rilpivirino C _{max} ↑ 29 % (CYP3A fermentų slopinimas)	
Kiti sustiprinto veikimo PI (atazanaviras/ritonaviras, fosamprenaviras/ritonaviras, sakvinaviras/ritonaviras, tipranaviras/ritonaviras)	Netirta.	

ŽIV PI – neskiriant kartu su maža ritonaviro doze		
Nesustiprinto veikimo PI (atazanaviras, fosamprenaviras, indinaviras, nelfinaviras)	Netirta. Tikėtina padidėjusi rilpivirino ekspozicija. (CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nereikia.
CCR5 antagonistai		
Maravirokas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
ŽIV integrazės gijos pernešimo inhibitoriai		
Raltegraviras*	raltegraviro AUC ↑ 9 % raltegraviro C _{min} ↑ 27 % raltegraviro C _{max} ↑ 10 % rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
Kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai		
Ribavirinas	Netirta. Kliniškai reikšmingos šių vaistinių preparatų sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nereikia.
Simepreviras*	simepreviro AUC ↔ simepreviro C _{min} ↔ simepreviro C _{max} ↑ 10 % rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↑ 25 % rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
KITI VAISTINIAI PREPARATAI		
PRIEŠTRAUKULINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas Okskarbazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Netirta. Tikėtini reikšmingi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino privaloma nevartoti su šiais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais, nes gali išnykti gydomasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
AZOLŲ GRUPĖS PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Ketokonazolas* [#] 400 mg vieną kartą per parą	ketokonazolo AUC ↓ 24 % ketokonazolo C _{min} ↓ 66 % ketokonazolo C _{max} ↔ (CYP3A sužadinimas dėl didelės rilpivirino dozės tyrimo metu) rilpivirino AUC ↑ 49 % rilpivirino C _{min} ↑ 76 % rilpivirino C _{max} ↑ 30 % (CYP3A fermentų slopinimas)	Rekomenduojamomis vieną kartą per parą rilpivirino dozėmis, skiriant kartu su ketokonazolu, dozės keisti nereikia.
Flukonazolas Itrakonazolas Pozakonazolas Vorikonazolas	Netirta. EDURANT vartojant kartu su azolų grupės priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, gali padidėti rilpivirino koncentracijos plazmoje. (CYP3A fermentų slopinimas)	Dozės keisti nereikia.

ANTIMIKOBAKTERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas* [#] 600 mg vieną kartą per parą	rifampicino AUC ↔ rifampicino C _{min} NA rifampicino C _{max} ↔ 25-deacetil rifampicino AUC ↓ 9 % 25-deacetil rifampicino C _{min} NA 25-deacetil rifampicino C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↓ 80 % rilpivirino C _{min} ↓ 89 % rilpivirino C _{max} ↓ 69 % (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino privaloma nevartoti kartu su rifampicinu, nes tikėtina, kad išnyks gydymasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
Rifapentinas	Netirta. Tikėtini reikšmingi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino privaloma nevartoti kartu su rifapentinu, nes tikėtina, kad išnyks gydymasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
MAKROLIDŲ GRUPĖS ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicinas Eritromicinas	Netirta. Tikėtina padidėjusi rilpivirino ekspozicija. (CYP3A fermentų slopinimas)	Jei įmanoma, reikia apsvarstyti galimybę skirti gydymą alternatyviu vaistiniu preparatu, pvz., azitromicinu.
GLIUKOKORTIKOIDAI		
Deksametazonas (sisteminio poveikio, išskyrus vartojimą vienkartinė doze)	Netirta. Tikėtini nuo dozės priklausomi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino negalima vartoti su sisteminio poveikio deksametonu (išskyrus vienkartinę dozę), nes skiriant kartu gali išnykti gydymasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių). Reikia apsvarstyti alternatyvą, ypač vaistinį preparatą vartojant ilgą laiką.
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
Omeprazolas* [#] 20 mg vieną kartą per parą	omeprazolo AUC ↓ 14 % omeprazolo C _{min} NA omeprazolo C _{max} ↓ 14 % rilpivirino AUC ↓ 40 % rilpivirino C _{min} ↓ 33 % rilpivirino C _{max} ↓ 40 % (sumažėjusi absorbcija dėl skrandžio pH padidėjimo)	Rilpivirino privaloma nevartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais, nes tikėtina, kad išnyks rilpivirino gydymasis poveikis (žr. 4.3 skyrių).
Lansoprazolas Rabeprazolas Pantoprazolas Ezomeprazolas	Netirta. Tikėtini reikšmingi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (sumažėjusi absorbcija dėl skrandžio pH padidėjimo)	
H ₂ -RECEPTORIŲ BLOKATORIAI		
Famotidinas* [#] 40 mg vienkartinė dozė, vartota 12 valandų prieš rilpivirino vartojimą	rilpivirino AUC ↓ 9 % rilpivirino C _{min} NA rilpivirino C _{max} ↔	Rilpiviriną ir H ₂ -receptorių blokatorių kartu vartoti reikia ypač atsargiai. Reikia vartoti tik tuos H ₂ -receptorių blokatorius, kurie gali būti skiriami vieną kartą per parą. Vaistinius preparatus reikia skirti pagal griežtą dozavimo režimą, kai H ₂ -receptorių blokatoriai vartojami likus mažiausiai 12 valandų iki arba bent po 4 valandų po rilpivirino pavartojimo.
Famotidinas* [#] 40 mg vienkartinė dozė, vartota 2 valandos prieš rilpivirino vartojimą	rilpivirino AUC ↓ 76 % rilpivirino C _{min} NA rilpivirino C _{max} ↓ 85 % (sumažėjusi absorbcija dėl skrandžio pH padidėjimo)	
Famotidinas* [#] 40 mg vienkartinė dozė, vartota 4 valandos po rilpivirino vartojimo	rilpivirino AUC ↑ 13 % rilpivirino C _{min} NA rilpivirino C _{max} ↑ 21 %	

Cimetidinas Nizatidinas Ranitidinas	Netirta. (sumažėjusi absorbcija dėl skrandžio pH padidėjimo)	
ANTACIDINIAI PREPARATAI		
Antacidiniai preparatai (pvz., aliuminio arba magnio hidroksidas, kalcio karbonatas)	Netirta. Tikėtini reikšmingi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (sumažėjusi absorbcija dėl skrandžio pH padidėjimo)	Rilpiviriną ir antacidinius vaistinius preparatus kartu vartoti reikia ypač atsargiai. Antacidinius vaistinius preparatus reikia skirti mažiausiai 2 valandos iki arba bent 4 valandos po rilpivirino vartojimo.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas* 60-100 mg vieną kartą per parą, individualiai pritaikyta dozė	R(-) metadono AUC ↓ 16 % R(-) metadono C _{min} ↓ 22 % R(-) metadono C _{max} ↓ 14 % rilpivirino AUC ↔* rilpivirino C _{min} ↔* rilpivirino C _{max} ↔* * remiantis kontrole praityje	Pradedant skirti metadoną kartu su rilpivirinu, dozės keisti nereikia. Vis dėlto, yra rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali tekti keisti metadono palaikomąjį gydymą.
ANTIARITMINIAI PREPARATAI		
Digoksinas*	digoksino AUC ↔ digoksino C _{min} NA digoksino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
ANTIKOAGULIAITAI		
Dabigatranas eteksilatas	Netirta. Dabigatrano koncentracijų plazmoje padidėjimų rizikos atmesti negalima. (žarnų P-gp slopinimas)	Rilpiviriną kartu su dabigatranu eteksilatu reikia vartoti atsargiai.
VAISTINIAI PREPARATAI DIABETUI GYDYTI		
Metforminas* 850 mg vienkartinė dozė	metformino AUC ↔ metformino C _{min} NA metformino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
AUGALINIAI PREPARATAI		
Paprastoji jonažolė (lot., <i>Hypericum perforatum</i>)	Netirta. Tikėtini reikšmingi rilpivirino koncentracijų plazmoje sumažėjimai. (CYP3A fermentų sužadinimas)	Rilpivirino privaloma nevartoti kartu su paprastosios jonažolės preparatais, nes gali išnykti gydomasis rilpivirino poveikis (žr. 4.3 skyrių).
ANALGETIKAI		
Paracetamolis* [#] 500 mg vienkartinė dozė	paracetamolio AUC ↔ paracetamolio C _{min} NA paracetamolio C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↑ 26 % rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis* 0,035 mg vieną kartą per parą Noretindronas* 1 mg vieną kartą per parą	etinilestradiolio AUC ↔ etinilestradiolio C _{min} ↔ etinilestradiolio C _{max} ↑ 17 % noretindrono AUC ↔ noretindrono C _{min} ↔ noretindrono C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔* rilpivirino C _{min} ↔* rilpivirino C _{max} ↔* * remiantis kontrole praityje	Dozės keisti nereikia.

HMG CO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Atorvastatinas ^{*#} 40 mg vieną kartą per parą	atorvastatino AUC ↔ atorvastatino C _{min} ↓ 15 % atorvastatino C _{max} ↑ 35 % rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↓ 9 %	Dozės keisti nereikia.
5-OJO TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Sildenafilis ^{*#} 50 mg vienkartinė dozė	sildenafilio AUC ↔ sildenafilio C _{min} NA sildenafilio C _{max} ↔ rilpivirino AUC ↔ rilpivirino C _{min} ↔ rilpivirino C _{max} ↔	Dozės keisti nereikia.
Vardenafilis Tadalafilis	Netirta.	Dozės keisti nereikia.

* Sąveika tarp rilpivirino ir vaistinio preparato buvo įvertinta klinikiniame tyrime. Visos kitos nurodytos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos yra numatomos.

Šis sąveikos tyrimas buvo atliktas, skiriant didesnę nei rekomenduojamą rilpivirino dozę, vertinant didžiausią poveikį kartu skiriamam vaistiniam preparatui. Dozavimo rekomendacija taikoma rekomenduojamoms rilpivirino vieną kartą per parą dozėms.

† Šis sąveikos tyrimas buvo atliktas, skiriant didesnę nei rekomenduojamą rilpivirino dozę.

QT intervalą pailginantys vaistiniai preparatai

Informacija apie galimą farmakodinaminę sąveiką tarp rilpivirino ir QTc intervalą EKG pailginančių vaistinių preparatų yra ribota. Tyrime su sveikais tiriamaisiais, didesnės už terapinę rilpivirino dozės (75 mg vieną kartą per parą ir 300 mg vieną kartą per parą) pailgino QTc intervalą EKG (žr. 5.1 skyrių). EDURANT reikia vartoti atsargiai, kai skiriama kartu su vaistiniu preparatu, kuriam būdinga *Torsade de Pointes* rizika.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nedidelis kiekis duomenų apie nėščias moteris kiekis (tarp 300–1000 nėštumo baigčių) neparodė rilpivirino apsigimimus sukeliančio ar toksinio poveikio vaisiui ir (arba) naujagimiui (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius). Nėštumo metu buvo pastebėta mažesnė rilpivirino ekspozicija, todėl reikia atidžiai stebėti virusų kieki.

Tyrimai su gyvūnais toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Jei reikia, galima apsvarstyti rilpivirino vartojimą nėštumo metu.

Žindymas

Ar rilpivirinas išskiriamas į motinos pieną, nežinoma. Rilpivirinas išskiriamas į žiurkių patelių pieną. Motinoms, vartojančioms rilpiviriną, reikia nurodyti, kad jos nemaitintų krūtimi dėl galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie rilpivirino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimuose su gyvūnais kliniškai reikšmingo poveikio vaisingumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EDURANT gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau buvo pranešimų apie kai kuriems EDURANT vartojantiems pacientams pasireiškusių nuovargį, svaigulį ir mieguistumą, ir į tai reikia atsižvelgti vertinant, ar pacientas gali vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio vystymo programos metu (1 368 pacientai dalyvavo 3 fazės kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose TMC278-C209 [ECHO] ir TMC278-C215 [THRIVE]) 55,7 % tiriamųjų pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija (žr. 5.1 skyrių). Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) (≥ 2 %) buvo ne mažiau kaip vidutinio sunkumo depresija (4,1 %), galvos skausmas (3,5 %), nemiga (3,5 %), išbėrimas (2,3 %) ir pilvo skausmas (2,0 %). Dažniausiai su gydymu susijusios sunkios NRV nustatytos 7 (1,0 %) rūpų gydytiems pacientams. Ekspozicijos trukmės mediana rūpų ir efavirenzą gavusių pacientų grupėse buvo atitinkamai 104,3 ir 104,1 savaitės. Didžioji dalis NRV atsirado per pirmąsias 48 gydymo savaites.

Atrinkti gydymo metu atsiradę klinikinių laboratorinių tyrimų rezultatų nukrypimai nuo normos (3 arba 4 laipsnio), kurie laikomi NRV, pranešti EDURANT gydytiems pacientams, buvo: padidėjęs kasos amilazės aktyvumas (3,8 %), padidėjęs aspartataminotransferazės (ASAT) aktyvumas (2,3 %), padidėjęs alaninaminotransferazės (ALAT) aktyvumas (1,6 %), padidėjęs MTL cholesterolio kiekis (nevalgius, 1,5 %), sumažėjęs leukocitų skaičius (1,2 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (0,9 %), padidėjęs bilirubino kiekis (0,7 %), padidėjęs trigliceridų kiekis (nevalgius, 0,6 %), sumažėjęs hemoglobino kiekis (0,1 %), sumažėjęs trombocitų skaičius (0,1 %) ir padidėjęs bendras cholesterolio kiekis (nevalgius, 0,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Rūpų gydytiems suaugusiems pacientams praneštos NRV yra apibendrintos 3 lentelėje. NRV yra išvardytos toliau pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnumą. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje NRV yra pateiktos mažėjančio dažnumo tvarka.

3 lentelė: anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytiems ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems pacientams praneštos NRV, gydant rūpų (3 fazės ECHO ir THRIVE tyrimų 96-osios savaitės analizės apibendrinti duomenys); N=686

Organų sistemos klasė (OSK)	Dažnumo kategorija	NRV (Rūpų + PP)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius sumažėjęs hemoglobino kiekis sumažėjęs trombocitų skaičius
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	imuniteto reaktyvacijos sindromas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	padidėjęs bendras cholesterolio kiekis (nevalgius) padidėjęs MTL cholesterolio kiekis (nevalgius)
	Dažnas	sumažėjęs apetitas padidėjęs trigliceridų kiekis (nevalgius)
Psichikos sutrikimai	Labai dažnas	nemiga
	Dažnas	nenormalūs sapnai depresija miego sutrikimai prisilęta nuotaika

Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	galvos skausmas svaigulys
	Dažnas	mieguistumas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	pykinimas padidėjęs kasos amilazės aktyvumas
	Dažnas	pilvo skausmas vėmimas padidėjęs lipazės aktyvumas diskomfortas pilve sausas burna
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	padidėjęs transaminazių aktyvumas
	Dažnas	padidėjęs bilirubino kiekis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	išbėrimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	nuovargis

PP=pagrindinis gydymo planas

N=tiriamųjų skaičius

Laboratorinių tyrimų nukrypimai nuo normos

3 fazės ECHO ir THRIVE tyrimų 96-osios savaitės analizėje rilpivirinu gydytiems pacientams bendrojo cholesterolio vidutinis pokytis nuo pradinio lygmens (nevalgus) buvo 5 mg/dl, DTL cholesterolio (nevalgus) – 4 mg/dl, MTL cholesterolio (nevalgus) – 1 mg/dl ir trigliceridų (nevalgus) – 7 mg/dl.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Imuniteto reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems kombinuoto antiretrovirusinio gydymo (KARG) skyrimo metu yra sunkus imuninės sistemos deficitas, gali atsirasti uždegiminė reakcija į besimptomes ar likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija (nuo 12 metų iki jaunesnių nei 18 metų amžiaus)

TMC278-C213 1 kohorta

Saugumo vertinimas yra pagrįstas 48-os savaitės duomenų, gautų vienos imties atviro 2 fazės tyrimu (TMC278-C213 1 kohorta), kuriame dalyvavusių 36 antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais pirmiau negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų paauglių kūno masė buvo ne mažesnė kaip 32 kg ir kurie vartojo rilpiviriną (25 mg vieną kartą per parą) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (žr. 5.1 skyrių). Ekspozicijos trukmės mediana pacientams buvo 63,5 savaitės. Nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl nepageidaujamų reakcijų. Palyginti su suaugusiaisiais, naujų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio. Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta tyrimo TMC278-C213 1 kohortoje (visų sunkumo laipsnių, dažnesnių nei 10 % arba lygių 10 %), buvo galvos skausmas (19,4 %), depresija (19,4 %), mieguistumas (13,9 %) ir pykinimas (11,1 %) apie kurias buvo pranešta tyrimo TMC278-C213 1 kohortoje. Apie 3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių ASAT/ALAT laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimus arba 3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių transaminazių padidėjusio aktyvumo NRV nepranešta.

Tyrimo TMC278-C213 1 kohortos su paaugliais metu atliktoje 240 savaitės analizėje jokių naujų saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Vaikų populiacija (nuo 2 metų iki jaunesnių kaip 12 metų)

TMC278-C213 2 kohorta

Atvirojo vienos grupės 2 fazės tyrimo TMC278-C213 2-oji kohorta buvo skirta įvertinti rilpivirino saugumą pagal kūno svorį jį skiriant 12,5, 15 ir 25 mg paros dozėmis anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydytiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams (6 metų ir jaunesniems kaip 12 bei sveriantiems mažiausiai 17 kg) (žr. 5.1 skyrių). 48 savaitės analizėje ekspozicijos trukmės mediana pacientams (įskaitant pratęsimą pasibaigus 48 savaitėms) buvo 69,5 savaitės (intervalas 35–218).

Visos NRV buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. NRV, apie kurias buvo pranešta mažiausiai 2 dalyviams, nepriklausomai nuo sunkumo, buvo: sumažėjęs apetitas (3 iš 18, 16,7 %), vėmimas (2 iš 18, 11,1 %), ALT aktyvumo padidėjimas (2 iš 18, 11,1 %), AST aktyvumo padidėjimas (2 iš 18, 11,1 %) ir išbėrimas (2 iš 18, 11,1 %). Nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl NRV. Naujų NRV, lyginant su suaugusiais, nenustatyta.

TMC278HTX2002

Atvirasis vienos grupės 2 fazės tyrimas TMC278HTX2002 buvo skirtas įvertinti rilpivirino saugumą pagal kūno svorį jį skiriant 12,5, 15 ir 25 mg paros dozėmis ŽIV-1 infekuotiems pacientams (2 metų ir jaunesniems kaip 12 bei sveriantiems mažiausiai 10 kg), kurių viremija buvo nuslopinta (žr. 5.1 skyrių). 48 savaitės analizėje ekspozicijos trukmės mediana pacientams buvo 48,4 savaitės (intervalas 47–52).

Visos NRV buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo. NRV, apie kurias buvo pranešta mažiausiai 2 dalyviams, nepriklausomai nuo sunkumo, buvo: vėmimas (4 iš 26, 15,4 %), pilvo skausmas (3 iš 26, 11,5 %), pykinimas (2 iš 26, 7,7 %), ALT aktyvumo padidėjimas (3 iš 26, 11,5 %), AST aktyvumo padidėjimas (2 iš 26, 7,7 %) ir sumažėjęs apetitas (2 iš 26, 7,7 %). Nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl NRV. Naujų NRV, lyginant su suaugusiais, nenustatyta.

Rilpivirino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų amžiaus vaikams ar sveriantiems mažiau kaip 14 kg nustatytas nebuvo.

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientai, kurie kartu yra užsikrėtę hepatito B ir (arba) C virusais

Pacientams, kartu užsikrėtusiems hepatito B ir (arba) C virusais ir vartojantiems rilpiviriną, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo dažnumas buvo didesnis nei pacientų, kurie nebuvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C virusais ir vartojo rilpiviriną. Tas pats buvo pastebėta efavirenzo grupėje. Pacientų, kartu užsikrėtusių hepatito B ir (arba) C virusais, rilpivirino farmakokinetinė ekspozicija buvo panaši į pacientų, kurie nebuvo kartu užsikrėtę hepatito B ir (arba) C virusais.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio perdozavus EDURANT nėra. Rilpivirino perdozavimo žmonėms patirtis yra ribota. Perdozavimo simptomai gali būti galvos skausmas, pykinimas, svaičulys ir (arba) nenormalūs sapnai. Perdozavus rilpivirino, taikomos bendrosios palaikomosios priemonės, tarp jų paciento gyvybinių požymių ir EKG (QT intervalo) monitoringas ir paciento klinikinės būklės sekimas. Kitos priemonės turi būti taikomos, jei reikia kliniškai arba laikantis nacionalinio apsinuodijimų centro, kur toks yra, rekomendacijų. Kadangi rilpivirinas gerai jungiasi su plazmos baltymais, nepanašu, kad dializė ženkliai pašalintų veikliąją medžiagą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistiniai preparatai, nenukleozidinis atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, ATC kodas – J05AG05.

Veikimo mechanizmas

Rilpivirinas yra ŽIV-1 diarilpirimidino NNATI. Rilpivirino aktyvumas keičiasi nekonkurenciniu būdu slopinant ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę (AT). Rilpivirinas neslopina žmogaus ląstelių DNR α , β ir γ polimerazių.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Rilpivirino aktyvumas prieš laboratorines laukinio tipo ŽIV-1 padermes demonstruotas ūmiai infekuotų T-ląstelių linijoje, kai ŽIV-1/IIIB EC₅₀ reikšmės mediana buvo 0,73 nmol (0,27 ng/ml). Nors rilpivirinas *in vitro* rodė ribotą aktyvumą prieš ŽIV-2 padermę, kai EC₅₀ reikšmės svyravo nuo 2 510 iki 10 830 nmol (nuo 920 iki 3 970 ng/ml), rilpiviriną skirti ŽIV-2 infekcijai gydyti nerekomenduojama dėl klinikinių duomenų nebuvimo.

Rilpivirinas taip pat parodė priešvirusinį aktyvumą prieš plataus ŽIV-1 M grupės spektro (potipiai A, B, C, D, F, G, H) pagrindinius izoliatus su EC₅₀ reikšmėmis, kurios svyravo nuo 0,07 iki 1,01 nmol (nuo 0,03 iki 0,37 ng/ml), ir O grupės pagrindinius izoliatus su EC₅₀ reikšmėmis, kurios svyravo nuo 2,88 iki 8,45 nmol (nuo 1,06 iki 3,10 ng/ml).

Atsparumas

Ląstelių kultūroje

Rilpivirinui atsparūs štamai buvo atrinkti ląstelių kultūroje pradedant skirtingos kilmės ir potipių laukinio tipo ŽIV-1, taip pat ir NNATI atspariais ŽIV-1. Dažniausiai stebėtos atsiradusios su atsparumu susijusios mutacijos apėmė L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ir M230I.

Atsparumas rilpavirinui buvo apibrėžtas kaip EC₅₀ vertės pokytis kartais (angl., *FC*) virš tyrimo biologinės galutinės ribos (angl., *BCO*).

Anksčiau negydyti suaugę tiriamieji

Atsparumo analizei buvo taikomas platesnis virusologinio atsako nepakankamumo apibrėžimas nei pradinėje veiksmingumo analizėje. Pagal 3 fazės tyrimų 48-osios savaitės jungtinę atsparumo analizę, rilpivirino grupėje 62 (iš visų 72) virusologinio atsako nepakankamumo atvejais atsparumas buvo stebėtas tyrimo pradžioje ir gydymo nesėkmės metu. Šioje analizėje su atsparumu NNATI susijusios mutacijos (angl. *Resistance-Associated Mutations*, RAMs), kurios atsirado mažiausiai 2 virusologinio atsako nepakankamumo gydant rilpivirinu atvejais, buvo V90I, K101E, E138K, V179I, E138Q, Y181C, V189I, H221Y ir F227C. Tyrimuose mutacijos V90I ir V189I, kurios buvo nustatytos tyrimų pradžioje, poveikio atsakui neturėjo. E138K pakeitimas dažniausiai atsirasdavo gydymo rilpivirinu metu, dažnai kartu su M184I pakeitimu. 48-osios savaitės analizėje 31 iš 62 virusologinio nepakankamumo atvejų buvo nustatytos kartu NNATI ir NATI RAMs, 17 iš šių 31 mutacijos buvo E138K ir M184I derinys. Dažniausios mutacijos buvo tokios pačios 48-osios ir 96-osios savaitės analizėse.

96-osios savaitės jungtinėje atsparumo analizėje mažesni virusologinio atsako nepakankamumo dažniai buvo stebimi sekančių 48 savaitių metu, lyginant su pirmosiomis 48 gydymo savaitėmis. Duomenų nuo 48-osios iki 96-osios savaitės analizėje rilpivirino ir efavirenzo grupėse buvo atitinkamai 24 (3,5 %) ir 14 (2,1 %) papildomi virusologinio atsako nepakankamumo atvejai. Iš šių

virusologinio atsako nepakankamumo atvejų atitinkamai 9 iš 24 ir 4 iš 14 buvo asmenims su pradiniu virusų kiekiu < 100 000 kopijų/ml.

Anksčiau negydyti 12 metų ir jaunesni kaip 18 metų tiriamieji vaikai

Tyrimo TMC278-C213 metu 1-osios kohortos 240-osios savaitės atsparumo duomenų analizėje 46,7 % (7 iš 15) tiriamųjų, kuriems buvo virusologinio atsako nepakankamumas ir po pradinio įvertinimo turimi genotipiniai duomenys, buvo stebimos su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos (RAM). Visiems tiriamiesiems, kuriems buvo nustatytos su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos, paskutiniame vertinimo laikotarpyje nuo pradinio įvertinimo, kuriame buvo gauti genotipiniai duomenys, taip pat buvo nustatyta bent 1 gydymo metu atsiradusi NATI RAM.

Anksčiau negydyti 6 metų ir jaunesni kaip 12 metų tiriamieji vaikai

Galutinėje tyrimo TMC278-C213 2-osios kohortos atsparumo analizėje su atsparumu rilpivirinui susijusios mutacijos (RAMs) buvo stebimos 83,3 % (5 iš 6) tiriamųjų, kuriems vertinimo laikotarpyje nuo pradinio įvertinimo buvo gauti genotipiniai duomenys; iš jų 2 iš 6 mutacijos atsirado per pirmąsias 48 savaites ir 4 tiriamiesiems, kuriems buvo nustatytos RAMs rilpivirinui, paskutinio vertinimo metu laikotarpyje nuo pradinio įvertinimo, kuriame buvo gauti genotipiniai duomenys taip pat buvo nustatyta mažiausiai 1 gydymo metu atsiradusi NATI RAM.

2 metų ir jaunesni kaip 12 metų tiriamieji vaikai, kurių viremija buvo nuslopinta

Tyrimo TMC278HTX2002 metu virusologinio atsako nepakankamumas ir gydymo metu atsiradęs atsparumas nebuvo stebėtas nė vienam tiriamajam.

Atsižvelgiant į visus turimus *in vitro* ir *in vivo* duomenis anksčiau negydytiems asmenims, rilpivirino aktyvumą gali veikti sekančios gydymo pradžioje esančios su atsparumu susijusios mutacijos: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V197L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ir M230L. Šiomis su atsparumu rilpivirinui susijusiomis mutacijomis reikia vadovautis tik gydant EDURANT anksčiau negydytus pacientus. Šios su atsparumu susijusios mutacijos buvo išaiškintos tik iš anksčiau negydytų asmenų tyrimų *in vivo* duomenų, todėl jų negalima naudoti numatant rilpivirino aktyvumą asmenims, kuriems gydant antiretrovirusiniais vaistais pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas.

Kaip ir kitų antiretrovirusinių vaistų atveju, skiriant EDURANT, reikia vadovautis atsparumo tyrimų rezultatais.

Kryžminis atsparumas

Nurodytos vietos NNATI mutavęs virusas

67 ŽIV-1 rekombinantinių laboratorinių padermių grupėje su viena su atsparumu susijusia mutacija AT pozicijose, susijusiose su atsparumu NNATI, įskaitant dažniausiai aptinkamus K103N ir Y181C, rilpivirino antivirusinis aktyvumas buvo stebimas 64 padermėms (96 %). Pavienės su atsparumu susijusios mutacijos, susijusios su jautrumo rilpivirinui netekimu, buvo K101P, Y181I ir Y181V. K103N pakeitimas pats nesąlygojo sumažėjusio jautrumo rilpivirinui, tačiau K103N ir L100I derinys sąlygojo 7 kartus sumažėjusį atsparumą rilpivirinui.

Rekombinantiniai klinikiniai izoliatai

Rilpivirinui išliko jautrūs (FC ≤ BCO) 62 % iš 4 786 ŽIV-1 rekombinantinių klinikinių izoliatų, kurie buvo atsparūs efavirenzui ir (arba) nevirapinui.

Anksčiau negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai

3 fazės ECHO ir THRIVE tyrimų 96-osios savaitės jungtinėje atsparumo analizėje 42 iš 86 asmenų, kuriems pasireiškė virusologinio atsako nepakankamumas gydant rilpivirinu, buvo nustatytas gydant atsiradęs atsparumas rilpivirinui (remiantis genotipine analize). Šiems pacientams buvo stebėtas toks fenotipinis kryžminis atsparumas kitiems NNATI: etravirinui 32/42, efavirenzui 30/42 ir nevirapinui 16/42. Tarp pacientų su pradiniu virusų kiekiu ≤ 100 000 kopijų/ml, 9 iš 27 pacientų su virusologinio atsako nepakankamumu gydant rilpivirinu buvo nustatytas gydant atsiradęs atsparumas rilpivirinui

(remiantis genotipine analize) ir toks fenotipinio kryžminio atsparumo dažnis: etravirinui 4/9, efavirenzui 3/9 ir nevirapinui 1/9.

Poveikis elektrokardiogramai

Vartojant rekomenduotą 25 mg vieną kartą per parą dozę, rilpivirino poveikis QTcF intervalui buvo įvertintas atsitiktinės atrankos, placebo ir aktyviai (moksifloksaciną po 400 mg vieną kartą per parą) kontroliuojamame kryžminiame tyrime su 60 sveikų suaugusiųjų, pastovios apykaitos metu atliekant EKG įvertinimą 13 kartų per 24 valandas. Vartojant rekomenduotą 25 mg vieną kartą per parą dozę, EDURANT nėra susijęs su kliniškai reikšmingu poveikiu QTc intervalui.

Didesnės nei terapinės rilpivirino 75 mg vieną kartą per parą ir 300 mg vieną kartą per parą dozės tiriant su sveikais suaugusiais, didžiausi vidutiniai pagal laiką suderinti (95 % viršutinė pasikliautinio intervalo riba) QTcF intervalo skirtumai, lyginant su placebo grupe, po pradinio lygmens korekcijos buvo atitinkamai 10,7 (15,3) ir 23,3 (28,4) ms. Pastoviai skiriant rilpivirino po 75 mg vieną kartą per parą ir 300 mg vieną kartą per parą, vidutinė C_{max} apytiksliai padidėjo atitinkamai 2,6 ir 6,7 karto, kas yra daugiau nei stebėta vidutinė pastovi C_{max} skiriant rekomenduotą rilpivirino 25 mg vieną kartą per parą dozę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų populiacija

Anksčiau negydyti suaugę tiriamieji

Rilpivirino veiksmingumo įrodymas grindžiamas dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamų, 3 fazės tyrimų TMC278-C209 (ECHO) ir TMC278-C215 (THRIVE) 96-osios savaitės duomenimis. Tyrimai buvo identiški pagal dizainą, išskyrus pagrindinį gydymo planą (PP). 96-osios savaitės veiksmingumo analizėje virusologinio atsako dažnis [patvirtintas nenustatomas viruso kiekis (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml)] buvo įvertintas pacientams, be PP papildomai gaunantiems ir gydymą rilpivirinu po 25 mg vieną kartą per parą, lyginant su pacientais, be PP papildomai gaunančiais ir efavirenzą po 600 mg vieną kartą per parą. Kiekviename tyrime buvo stebėtas panašus rilpivirino veiksmingumas, tuo parodant, kad jis yra ne mažesnis nei efavirenzo.

Į tyrimus buvo įtraukti anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydyti ŽIV-1 infekuoti pacientai, kurie turėjo $\geq 5\,000$ ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir buvo patikrinti dėl jautrumo N(t)ATI bei specifinių su atsparumu NNATI susijusių mutacijų nebuvimo. ECHO tyrime PP buvo priskirti N(t)ATI: tenofoviro dizoproksilo fumaratas ir emtricitabinas. THRIVE tyrime PP sudarė 2 tyrėjo parinkti N(t)ATI: tenofoviro dizoproksilo fumaratas ir emtricitabinas arba zidovudinas ir lamivudinas arba abakaviras ir lamivudinas. ECHO tyrime randomizacija buvo stratifikuota pagal viruso kiekį atrankos metu. THRIVE tyrime randomizacija buvo stratifikuota pagal viruso kiekį atrankos metu ir PP N(t)ATI.

Ši analizė apėmė ECHO tyrime dalyvavusius 690 pacientų ir THRIVE tyrime dalyvavusius 678 pacientus, kurie baigė 96 savaitų trukmės gydymą arba nutraukė dalyvavimą anksčiau.

ECHO ir THRIVE tyrimų jungtinės analizės duomenimis, demografiniai duomenys ir rodiklių tyrimo pradžioje ypatybės buvo proporcingi rilpivirino ir efavirenzo grupėse. 4 lentelėje parodytos atrinktos pacientų ligos tyrimo pradžioje charakteristikos rilpivirino ir efavirenzo grupėse.

4 lentelė: ECHO ir THRIVE tyrimuose dalyvavusių anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytų ŽIV-1 infekuotų suaugusių tiriamųjų ligos tyrimo pradžioje charakteristikos (jungtinė analizė)

	ECHO ir THRIVE tyrimų jungtiniai duomenys	
	Rilpivirinas + PP N=686	Efavirenzas + PP N=682
Ligos charakteristikos tyrimo pradžioje		
Pradinės ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje mediana (ribos), log ₁₀ kopijos/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)

Pradinio CD4 + ląstelių kiekio mediana (ribos), x 10 ⁶ ląstelių/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Tiriamųjų, kurie infekuoti kartu hepatito B/C virusu, procentas	7,3 %	9,5 %
Tiriamųjų procentas su šiais pagrindinio gydymo planais:		
tenofoviro dizoproksilo fumaratas + emtricitabinas	80,2 %	80,1 %
zidovudinas + lamivudinas	14,7 %	15,1 %
abakaviras + lamivudinas	5,1 %	4,8 %

PP=pagrindinis gydymo planas

5 lentelėje parodyti iš ECHO ir THRIVE tyrimų jungtinių duomenų gauti 48-osios ir 96-osios savaitės veiksmingumo analizės rezultatai rilpivirinu gydytiems pacientams ir efavirenzu gydytiems ligoniams. Atsako dažnis (patvirtintas nenustatomas viruso kiekis < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml) 96-ąją savaitę buvo panašus gydymo rilpivirinu ir gydymo efavirenzu grupėse. 96-ąją savaitę virusologinio atsako nepakankamumo dažnis buvo didesnis rilpivirino grupėje negu efavirenzo grupėje; vis dėlto, dauguma virusologinio atsako nepakankamumo atvejų įvyko per pirmąsias 48 gydymo savaites. 96-ąją savaitę gydymo nutraukimo atvejų dėl nepageidaujamų reakcijų buvo daugiau efavirenzu gydytų pacientų grupėje, negu rilpivirinu gydytų pacientų grupėje. Dauguma šių gydymo nutraukimo atvejų įvyko per pirmąsias 48 gydymo savaites.

5 lentelė: ECHO ir THRIVE tyrimų virusologinė baigtis suaugusiems tiriamiesiems (48-osios savaitės analizės (pirminės) ir 96-osios savaitės analizės jungtiniai duomenys; ITT-TLOVR*)

	<i>Baigtis 48-osios savaitės analizėje</i>			<i>Baigtis 96-osios savaitės analizėje</i>		
	Rilpivirinas + PP N=686	Efavirenczas + PP N=682	Stebėtas skirtumas (95 % PI) ±	Rilpivirinas + PP N=686	Efavirenczas + PP N=682	Stebėtas skirtumas (95 % PI) ±
Atsakas (patvirtinta < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/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)
Atsako nebuvimas						
Virusologinio atsako nepakankamumas [†]						
Bendras	9,0 % (62/686)	4,8 % (33/682)	NN	11,5 % (79/686)	5,9 % (40/682)	NN
≤ 100 000	3,8 % (14/368)	3,3 % (11/330)	NN	5,7 % (21/368)	3,6 % (12/329)	NN
> 100 000	15,1 % (48/318)	6,3 % (22/352)	NN	18,2 % (58/318)	7,9 % (28/353)	NN
Mirtis	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	NN	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	NN
Nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinių (NR)	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	NN	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	NN
Nutraukė gydymą dėl ne su nepageidaujamu reiškiniu (NR) susijusios priežasties	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	NN	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	NN
Atsakas pagal subkategorijas						
Pagal pagrindinio gydymo plano NATI						
Tenofoviras/emtricitabinas	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)
Zidovudinas/lamivudinas	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)
Abakaviras/lamivudinas	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)

Pagal viruso kiekį tyrimo pradžioje (kopijų/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)
Pagal CD4 kiekį tyrimo pradžioje (x 10⁶ ląstelių/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)

PP=pagrindinis gydymo planas; PI=pasikliautinis intervalas; N=tiriamųjų skaičius gydymo grupėje; NN=nenustatytas.

* Numatomo gydymo laikas iki virusologinio atsako išnykimo.

± Remiantis normaline aproksimacija.

§ Tiriamieji, pasiekę virusologinį atsaką (du iš eilės kartus viruso kiekiai < 50 kopijų/ml) ir išlaikę jį iki 48-osios arba 96-osios savaitės imtinai.

Numatytas atsako dažnių skirtumas (95 % PI) 48-osios savaitės analizėje: 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) ir 96-osios savaitės analizėje: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); abiem atvejais p reikšmė < 0,0001 (ne mažiau veiksmingas esant 12 % ribai) iš logistinės regresijos modelio, įskaitant stratifikacijos veiksnius ir tyrimą.

† Virusologinio atsako nepakankamumas jungtinėje veiksmingumo analizėje: apima asmenis, kuriems atsakas pranyko (patvirtintas viruso kiekis ≥ 50 kopijų/ml po pirminio atsako) arba kuriems viruso kiekis niekada nesumažėjo (nepatvirtintas viruso kiekis < 50 kopijų/ml tęsiant gydymą arba jį nutraukus dėl poveikio nebuvimo arba išnykimo).

¶ Pvz., stebėjimo nutrūkimas, reikalavimų nesilaikymas, atšauktas sutikimas.

Jungtinėje ECHO ir THRIVE tyrimų duomenų analizėje 96-ąją savaitę vidutinis CD4+ ląstelių skaičiaus pokytis nuo pradinės vertės buvo +228 x 10⁶ ląstelių/l gydytiems rilpivirinu ir +219 x 10⁶ ląstelių/l efavirenzū gydytiems pacientams [nustatytas gydymo skirtumas (95 % CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Remiantis 96-osios savaitės apibendrinta atsparumo analize, atsparumo baigtys pacientams su pagal protokolą nustatytu virusologinio atsako nepakankamumu bei poriniais genotipais (gydymo pradžioje ir atsiradus nepakankamumui) yra pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė: Atsparumo baigtys pagal pagrindinio gydymo plano NATI režimą (ECHO ir THRIVE tyrimų apibendrinti duomenys 96-osios savaitės atsparumo analizėje)

	tenofoviras/ emtricitabinas	zidovudinas/ lamivudinas	abakaviras/ lamivudinas	Visi*
Gydyti rilpivirinu				
Atsparumas [#] emtricitabinui/lamivudinui % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Atsparumas rilpivirinu % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Gydyti efavirenzū				
Atsparumas emtricitabinui/lamivudinui % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Atsparumas efavirenzui % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Pacientų skaičius su virusologinio atsako nepakankamumu ir poriniais genotipais (gydymo pradžioje ir atsiradus nepakankamumui) buvo 71, 11 ir 4 rilpivirino grupėje ir 30, 10 bei 2 atitinkamai efavirenzū, tenofoviru/emtricitabino, zidovudino/lamivudino, ir abakaviru/lamivudino grupėse.

Atsparumas buvo apibūdintas kaip bet kokios su atsparumu susijusios mutacijos atsiradimas nepakankamumo atveju.

Pacientams, kuriems gydymas rilpivirinu buvo nesėkmingas ir kuriems išsivystė atsparumas rilpivirinui, dažniausiai buvo stebimas kryžminis atsparumas kitiems patvirtintiems NNATI (etravirinui, efavirenziui, nevirapinui).

TMC278-C204 buvo atsitiktinės atrankos, aktyviai kontroliuojamas, 2b fazės klinikinis tyrimas su anksčiau negydytais ŽIV-1 infektais suaugusiais pacientais, kurį sudarė 2 dalys: iki 96 savaičių trukmės pradinė, dalinai koduota dozės nustatymo dalis (rilpivirino dozės koduotos), po kurios eina ilgalaikė, atvira dalis. Kai buvo parinkta dozė 3 fazės tyrimams, tyrimo atviroje dalyje visi pacientai, kurie pradžioje buvo atrinkti vartoti vieną iš trijų rilpivirino dozių, be PP dar buvo gydomi rilpivirinu po 25 mg vieną kartą per parą. Kontrolinės grupės pacientai abiejose tyrimo dalyse be PP gavo ir efavirenzą po 600 mg vieną kartą per parą. PP sudarė 2 tyrėjo parinkti N(t)ATI: zidovudinas ir lamivudinas arba tenofovirio dizoproksilo fumaratas ir emtricitabinas.

TMC278-C204 tyrime buvo įtraukti 368 anksčiau negydyti ŽIV-1 infekto suaugę pacientai, kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo $\geq 5\,000$ kopijų/ml, jie anksčiau buvo ≤ 2 savaites gydyti N(t)ATI arba proteazių inhibitoriumi, nebuvo vartoję NNATI ir buvo patikrinti dėl jautrumo N(t)ATI bei specifinių su atsparumu NNATI susijusių mutacijų nebuvimo.

96 savaitę pacientų, kurie turėjo < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml ir vartojo rilpiviriną po 25 mg ($N=93$), santykis palyginti su tiriamaisiais, kurie vartojo efavirenzą ($N=89$), buvo atitinkamai 76 % ir 71 %. $CD4^+$ ląstelių kiekio vidutinis pokytis nuo pradinio lygmens buvo 146×10^6 ląstelių/l vartojusių rilpiviriną 25 mg grupėje ir 160×10^6 ląstelių/l vartojusių efavirenzą grupėje.

Tarp pacientų, kuriems 96-ąją savaitę buvo nustatytas atsakas, 240-ąją savaitę nenustatomas viruso kiekis (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml) išliko 74 % rilpivirinu gydomų tiriamųjų palyginti su 81 % tiriamųjų, kurie buvo gydomi efavirenzu. 240-osios savaitės analizėse saugumo problemų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Anksčiau negydyti 12 metų ir jaunesni kaip 18 metų tiriamieji vaikai

Rilpivirino 25 mg dozės, vartojamos vieną kartą per parą, kartu su tyrėjo parinktu PP, kurio sudėtyje buvo du N(t)ATI, farmakokinetika, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas buvo įvertinti vienos imties atviro 2 fazės tyrimu (TMC278-C213 1-oje kohortoje), kuriame dalyvavusių ŽIV-1 užsikrėtusių pirmiau antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais negydytų pacientų paauglių kūno masė buvo ne mažesnė kaip 32 kg. Analizė apėmė 36 pacientų, kurie baigė ne trumpesnę kaip 48 savaičių gydymo kursą arba nutraukė vartojimą anksčiau, duomenis.

Trisdešimt šešių (36) tiriamųjų amžiaus mediana buvo 14,5 metų (diapazonas: nuo 12 iki 17 metų), 55,6 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 88,9 % – juodaodžiai ir 11,1 % – azijiečiai. Pradinės ŽIV-1 RNR plazmoje mediana buvo 4,8 $\log_{10}$ kopijų/ml, o pradinio $CD4^+$ ląstelių kiekio mediana buvo 414×10^6 ląstelių/l (diapazonas: nuo 25 iki 983×10^6 ląstelių/l).

7-oje lentelėje yra apibendrinami TMC278-C213 tyrimo 1-osios kohortos 48-os ir 240-os savaitės virusologinės baigties rezultatai. Iki 48-os savaitės šeši tiriamieji nutraukė dalyvavimą tyrime dėl virusologinio atsako nepakankamumo, o 3 tiriamieji dalyvavimą tyrime nutraukė po 48-os savaitės. Dėl nepageidaujamo poveikio dalyvavimą tyrime 48-ąją savaitę nutraukė vienas tiriamasis, o 240-os savaitės analizėje daugiau tiriamųjų, pasitraukusių iš tyrimo dėl nepageidaujamų poveikių, nebuvo.

7 lentelė: Tyrimo TMC278-C213 1-osios kohortos virusologinė baigtis paaugliams tiriamiesiems – 48 bei 240 savaitės analizės duomenys; ITT-TLOVR*

	48 savaitė N=36	240 savaitė N=32
Atsakas (patvirtinta < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
$\leq 100\,000$	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
$> 100\,000$	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)

Atsako nebuvimas		
Virusologinio atsako nepakankamumas [±]		
Iš viso	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100 000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100 000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
CD4 ⁺ ląstelių skaičiaus padidėjimas (vidurkis)	201,2 x 10 ⁶ ląstelių/l	113,6 x 10 ⁶ ląstelių/l

N= tiriamųjų skaičius gydymo grupėje.

* Numatomo gydymo laikas iki virusologinio atsako išnykimo.

§ Tiriamieji, pasiekę virusologinį atsaką (du iš eilės kartus viruso kiekiai < 50 kopijų/ml) ir išlaikę jį iki 48-osios arba 240-osios savaitės imtinai.

± Virusologinio atsako nepakankamumas veiksmingumo analizėje: apima asmenis, kuriems atsakas pranyko (patvirtintas viruso kiekis ≥ 50 kopijų/ml po pirminio atsako) arba kuriems viruso kiekis niekada nesumažėjo (nebuvo patvirtintas viruso kiekis < 50 kopijų/ml tęsiant gydymą arba jį nutraukus dėl poveikio nebuvimo arba išnykimo).

Anksčiau negydyti 6 metų ir jaunesni kaip 12 metų tiriamieji vaikai

Vienos grupės atvirojo 2 fazės tyrimo TMC278-C213 2-joje kohortoje, kurioje buvo anksčiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydyti ŽIV-1 infekuoti vaikai nuo 6 metų ir jaunesni kaip 12 metų bei sveriantys mažiausiai 17 kg, buvo vertinama kartą per parą skiriamų pagal kūno svorį pritaikytų 12,5, 15 ir 25 mg rilpivirino dozių farmakokinetika, saugumas, toleravimas ir veiksmingumas kartu skiriant tyrėjo parinktą PP, kurio sudėtyje buvo du NATI. 48 savaitės analizė apėmė 18 tiriamųjų, 17 (94,4 %) tiriamųjų užbaigė 48 savaičių trukmės gydymo laikotarpį, o 1 (5,6 %) tiriamasis nutraukė dalyvavimą tyrime anksčiau, nes jam pasireiškė virusologinė vertinamoji baigtis. 18 tiriamųjų amžiaus mediana buvo 9,0 metų (intervalas 6–11 metų) ir svorio mediana tyrimo pradžioje buvo 25 kg (intervalas 17–51 kg). 88,9 % buvo juodaodžių ir 38,9 % buvo moteriškos lyties. Pradinio virusų kiekio kraujo plazmoje mediana buvo 55 400 kopijų/ml (intervalas 567–149 000), o absoliutaus pradinio CD4⁺ ląstelių skaičiaus mediana buvo 432,5 × 10⁶ ląstelių/l (intervalas 12–2 068 × 10⁶ ląstelių/l).

13 iš 18 (72,2 %) tiriamųjų 48 savaitę ŽIV-1 RNR buvo <50 kopijų/ml, kai tuo tarpu tiriamųjų, kuriems 48 savaitę ŽIV-1 RNR buvo ≥50 kopijų/ml, skaičius buvo 3 iš 18 (16,7 %). Dviems tiriamiesiems trūko virusų kiekio 48-ąją savaitę duomenų, tačiau jie toliau tęsė dalyvavimą tyrime. Šių 2 tiriamųjų virusų kiekis po 48-os savaitės buvo <50 kopijų/ml. CD4⁺ ląstelių padidėjimo 48-ąją savaitę nuo pradinio vertinimo mediana buvo 220 × 10⁶ ląstelių/l (intervalas 520–635 × 10⁶ ląstelių/l).

2 metų ir jaunesni kaip 12 metų tiriamieji vaikai, kurių viremija buvo nuslopinta

Atvirasis vienos grupės 2 fazės tyrimas TMC278HTX2002 buvo skirtas įvertinti rilpivirino farmakokinetiką, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą pagal kūno svorį jį skiriant 12,5, 15 ir 25 mg paros dozėmis kartu su tyrėjo parinktu PP ŽIV-1 infekuotiems 2 metų ir jaunesniems kaip 12 metų bei sveriantiems mažiausiai 10 kg tiriamiesiems vaikams, kurių viremija buvo nuslopinta. Visi dalyviai užbaigė 48 savaičių gydymą.

26 tiriamųjų amžiaus mediana buvo 9,9 metų, 61,5 % buvo vyriškos lyties, 50 % buvo juodaodžiai, 26,9 % - azijiečiai ir 23,1 % - baltieji. Svorio mediana tyrimo pradžioje buvo 28,1 kg (intervalas 16–60 kg). Pradinis ŽIV-1 virusų kiekis kraujo plazmoje 25 (96,2 %) tiriamųjų buvo neaptinkamas (<50 kopijų/ml) ir 1 (3,8 %) tiriamajam pradinis virusų kiekis kraujo plazmoje buvo ≥50 kopijų/ml (125 kopijų/ml). Absoliutaus pradinio CD4⁺ ląstelių skaičiaus mediana buvo 881,5 x 10⁶ ląstelių/l (intervalas 458–1327 x 10⁶ ląstelių/l).

Visų 26 rilpivirinu (kartu su PP) gydytų tiriamųjų viremija 48 savaitę buvo nuslopinta (virusų kiekis kraujo plazmoje <50 kopijų/ml). CD4⁺ ląstelių skaičiaus pokyčio 48 savaitę nuo pradinio vertinimo mediana buvo – 27,5 x 10⁶ ląstelių/l (intervalas -275–279 x 10⁶ ląstelių/l).

Nėštumas

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 19 nėščių moterų antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais bei pogimdyminiu laikotarpiu, metu buvo įvertintas rilpivirino vartojimas kartu su pagrindiniu gydymo režimu. Farmakokinetikos duomenys parodė, kad bendroji rilpivirino, kaip antiretrovirusinio gydymo režimo dalies, ekspozicija (AUC) nėštumo metu buvo maždaug 30 % mažesnė, lyginant su pogimdyminiu laikotarpiu (6–12 savaičių). Virusologinis atsakas buvo bendrai išlaikytas viso tyrimo metu: iš 12-os tyrimą užbaigusios tiriamųjų 10-čiai tyrimo pabaigoje nustatytas sumažėjęs virusų kiekis; kitoms 2-iesiems tiriamosioms virusų kiekio padidėjimas buvo stebėtas tik pogimdyminiu laikotarpiu, iš jų bent 1 tiriamajai dėl įtariamo suboptimalaus antiretrovirusinio gydymo nurodymų laikymosi. ŽIV perdavimo iš motinos vaikui nebuvo nė vienam iš 10-ties gimusių vaikų, kurių motinos baigė dalyvavimą tyrime bei kurioms buvo žinomas ŽIV statusas. Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu rilpivirinas buvo gerai toleruojamas. Naujų saugumo duomenų, lyginant su žinomu rilpivirino saugumo profiliu ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems, negauta (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rilpivirino farmakokinetinės savybės buvo įvertintos tyrimuose su sveikais suaugusiais tiriamaisiais ir anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytais bei kurių viremija buvo nuslopinta ŽIV-1 infekuotais ≥ 6 metų ir sveriančiais ≥ 16 kg pacientais. ŽIV-1 infekuotų pacientų rilpivirino ekspozicija paprastai buvo mažesnė palyginti su sveikais tiriamaisiais.

Absorbcija

Išgėrus vaistinio preparato, didžiausia rilpivirino koncentracija plazmoje paprastai susidaro per 4-5 valandas. EDURANT absoliutus biologinis prieinamumas nežinomas.

Maisto poveikis išgerto vaistinio preparato absorbcijai

Rilpivirino ekspozicija buvo maždaug 40 % mažesnė, kai EDURANT buvo vartojamas nevalgius, palyginti su normalaus kaloringumo maistu (533 kcal) arba labai riebiu ir kaloringu maistu (928 kcal). Kai EDURANT buvo vartojamas tik su daug baltymų turinčiu maitinamuoju gėrimu, ekspozicijos buvo 50 % mažesnės nei kai buvo vartojamas su maistu. Siekiant optimalios absorbcijos, EDURANT privaloma vartoti su maistu.

2,5 mg disperguotų vandenyje tablečių vartojimas nevalgius arba suvalgius jogurto, ekspoziciją sumažino atitinkamai 31 % ir 28 %, lyginant su vartojimu pavalgius normalaus kaloringumo maisto (533 kcal). EDURANT vartojant nevalgius arba tik su maitinamuoju gėrimu ar jogurtu, gali sumažėti rilpivirino koncentracijos plazmoje, todėl gali susilpnėti EDURANT terapinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

In vitro maždaug 99,7 % rilpivirino jungiasi prie plazmos baltymų, visų pirma prie albumino. Žmonėms rilpivirino pasiskirstymas kituose nei plazma audiniuose (pvz., cerebrospinaliniame skystyje, lytinių takų išskyrose) nebuvo įvertintas.

Biotransformacija

Eksperimentai *in vitro* rodo, kad rilpivirinas pirmiausiai yra metabolizuojamas oksidacijos būdu veikiant citochromo P450 (CYP) 3A sistemai.

Eliminacija

Rilpivirino galutinis pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 45 valandos. Išgėrus vienkartinę ^{14}C -rilpivirino dozę, vidutiniškai 85 % ir 6,1 % radioaktyvios medžiagos gali būti aptikta atitinkamai išmatose ir šlapime. Su išmatomis nepakitusio rilpivirino pavidalu yra pašalinama vidutiniškai 25 % išgertos dozės. Šlapime nepakitusio rilpivirino buvo aptikti tik pėdsakai (< 1 % dozės).

Papildoma informacija apie specialias grupes

Vaikų populiacija

Rilpivirino farmakokinetikos antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais 6 metų ir jaunesnių kaip 18 metų, sveriančių mažiausiai 16 kg vaikų anksčiau negydytų ŽIV-1 užsikrėtusių ar tų, kurių viremija nuslopinta, ir vartojančių rekomenduojamą pagal svorį pritaikytą gydymą rilpivirinu, rezultatai buvo palyginami arba aukštesni (t.y. remiantis farmakokinetikos modeliavimu, AUC didesnis 39 %), lyginant su rezultatais, gautais tiriant anksčiau negydytus ŽIV-1 užsikrėtusius suaugusius pacientus.

Rilpivirino farmakokinetika jaunesniems kaip 6 metų ar sveriantiems mažiau kaip 16 kg vaikams formaliai įvertinta nebuvo.

Lytis

Kliniškai reikšmingų rilpivirino farmakokinetikos skirtumų vyrams ir moterims nepastebėta.

Rasė

ŽIV infekuotų pacientų populiacijos rilpivirino farmakokinetikos analizė parodė, kad rasė neturi kliniškai reikšmingo poveikio rilpivirino ekspozicijai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Rilpivirinas yra pirmiausiai metabolizuojamas ir šalinamas per kepenis. Tyrime lyginant 8 pacientus su nedideliu kepenų pakenkimu (A klasė pagal *Child-Pugh*) su 8 kontroliniais pacientais, ir 8 pacientus, sergančius vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu (B klasė pagal *Child-Pugh*) su 8 kontroliniais pacientais, kartotinių dozių rilpivirino ekspozicija pacientams su nedideliu kepenų pakenkimu buvo didesnė 47 %, o pacientams su vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu – didesnė 5 %. Tačiau negalima atmesti, kad farmakologiškai aktyvaus, nesusijungusio rilpivirino ekspozicija žymiai padidėja esant vidutinio sunkumo kepenų pakenkimui.

Pacientams su vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu dozės keisti nesiūloma, bet preparatą patariama vartoti atsargiai. EDURANT netirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), todėl EDURANT nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų pakenkimu (žr. 4.2 skyrių).

Gretutinė hepatito B ir (arba) hepatito C virusų infekcija

Populiacijos rilpivirino farmakokinetikos analizė parodė, kad gretutinė hepatito B ir (arba) hepatito C virusų infekcija kliniškai reikšmingo poveikio rilpivirino ekspozicijai neturi.

Sutrikusi inkstų funkcija

Rilpivirino farmakokinetika pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, netirta. Rilpivirino išsiskyrimas per inkstus yra nereikšmingas. Pacientams, kuriems yra nedidelis arba vidutinio sunkumo inkstų pakenkimas, dozės keisti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas arba galutinės stadijos inkstų liga, EDURANT reikia vartoti atsargiai, nes koncentracijos plazmoje gali padidėti dėl inkstų funkcijos sutrikimo sąlygoto vaistinio preparato absorbcijos, pasiskirstymo ir (arba) metabolizmo sutrikimo. Pacientams su sunkiu inkstų pakenkimu arba galutinės stadijos inkstų liga EDURANT kartu su stipriai veikiančiu CYP3A inhibitoriumi reikia vartoti tik tuo atveju, kai nauda viršija riziką. Kadangi rilpivirinas gerai jungiasi prie plazmos baltymų, nepanašu, kad jį reikšmingai pašalins hemodializė arba peritoninė dializė (žr. 4.2 skyrių).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Bendroji rilpivirino ekspozicija kartą per parą suvartojus 25 mg rilpivirino, kaip antiretrovirusinio gydymo režimo dalį, buvo mažesnė nėštumo metu (panaši 2-ojo ir 3-iojo trimestro metu), lyginant su laikotarpiu po gimdymo (žr. 8 lentelę). Neprisijungusio (t. y. aktyvaus) rilpivirino farmakokinetikos rodmenų sumažėjimas nėštumo metu, lyginant su laikotarpiu po gimdymo, buvo ne toks ryškus kaip bendrojo rilpivirino.

25 mg rilpivirino dozę kartą per parą vartojančių moterų 2-ojo nėštumo trimestro metu vidutinės individualios bendrojo rilpivirino $C_{\max}$, AUC_{24 val.} ir $C_{\min}$ reikšmės buvo atitinkamai 21 %, 29 % ir

35 % mažesnės lyginant su laikotarpiu po gimdymo, o 3-iojo nėštumo trimestro metu C_{max} , $AUC_{24 \text{ val.}}$ ir C_{min} reikšmės buvo atitinkamai 20 %, 31 % ir 42 % mažesnės lyginant su laikotarpiu po gimdymo.

8 lentelė: Bendrojo rilpivirino farmakokinetiniai rodmenys vartojant 25 mg rilpivirino dozę kartą per parą, kaip antiretrovirusinio gydymo režimo dalį, antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu

Bendrojo rilpivirino farmakokinetika (vidutinis rodmuo $\pm$ SN, t_{max} : mediana [intervalas])	Laikotarpis po gimdymo (6-12 savaičių) (n=11)	2-asis nėštumo trimestras(n=15)	3-asis nėštumo trimestras (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
C_{max} , ng/ml	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 47,5
t_{max} , val.	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
$AUC_{24 \text{ val.}}$, ng.val./ml	2714 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksinis poveikis

Graužikams buvo stebėtas su kepenų fermento indukcija susijęs toksinis poveikis kepenims. Šunims buvo pastebėtas į cholestazę panašus poveikis.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai

Tyrimai su gyvūnais neįrodė susijusio toksiškumo embrionui ar vaisiui, ar poveikio reprodukcinei funkcijai. Žiurkėms ir triušiams rilpivirinas nėra teratogeniškas. Ekspozicijos (remiantis AUC), kurioms esant žiurkių ir triušių embrionui ir vaisiui nebuvo stebėta nepageidaujamo poveikio (angl., *No Observed Adverse Effects Levels [NOAEL]*), buvo atitinkamai 15 ir 70 kartų didesnės nei ekspozicija žmogui (vyresniems kaip 12 metų) vartojant rekomenduojamą dozę.

Kancerogenezė ir mutagenezė

Rilpivirino galimas kancerogeninis poveikis buvo įvertintas pelėms ir žiurkėms iki 104 savaičių skiriant vaistinį preparatą per zondą. Kancerogeninio poveikio tyrimuose skiriant mažiausias tiriamas dozes, sisteminės rilpivirino ekspozicijos (remiantis AUC) buvo didesnės nei 12 kartų (pelėms) ir didesnės nei 1,4 karto (žiurkėms), palyginti su tikėtina ekspozicija žmogui, vartojant rekomenduojamą dozę. Žiurkėms su vaistiniu preparatu susijusių navikų nebuvo. Pelėms rilpivirinas buvo susijęs kepenų ląstelių neoplazmų atsiradimu patinėliams ir patelėms. Pastebėti kepenų ląstelių radiniai pelėms gali būti būdingi graužikams.

Nustatyta, kad rilpivirinas nesukėlė poveikio *Ames* atvirkštinės mutacijos tyrimo *in vitro* ir klastogeninio poveikio pelės limfomos tyrimo *in vitro* metu esant arba nesant metabolinio aktyvinimo sistemai. Pelių mikrobranduolių mėginio *in vivo* metu rilpivirinas nesukėlė chromosomų pažeidimo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Laktozė monohidratas
Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Polisorbatas 20
Povidonas K30 (E1201)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Natrio stearilfumaratas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Perforuota aliuminio / aliuminio sunkiai vaikų atidaroma dalioji lizdinė plokštelė su integruotu į vidinį sluoksnį sausikliu ir nuplėšiama Al/popieriaus folija. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 10 x 1 disperguojamųjų tablečių. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 90 x 1 disperguojamųjų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/736/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2011 m. lapkričio 28 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. liepos 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

EDURANT 25 mg plėvele dengtos tabletės
rilpivirinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra rilpivirino hidrochlorido, atitinkančio 25 mg rilpivirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/736/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

edurant 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris} [preparato kodas]
SN {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

EDURANT 25 mg plėvele dengtos tabletės
rilpivirinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra rilpivirino hidrochlorido, atitinkančio 25 mg rilpivirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/736/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ 2,5 mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

EDURANT 2,5 mg disperguojamosios tabletės
rilpivirinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra rilpivirino hidrochlorido, atitinkančio 2,5 mg rilpivirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

90 x 1 disperguojamųjų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ištirpdyti skystyje
Nekramtyti
Nuryti visą

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/736/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

edurant 2,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris} [preparato kodas]
SN {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 2,5 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EDURANT 2,5 mg disperguojamosios tabletės
rilpivirinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

EDURANT 25 mg plėvele dengtos tabletės rilpivirinas (*rilpivirinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EDURANT ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EDURANT
3. Kaip vartoti EDURANT
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EDURANT
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EDURANT ir kam jis vartojamas

EDURANT sudėtyje yra rilpivirino, kuris vartojamas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti. Jis priklauso vaistų nuo ŽIV, kurie vadinami nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI), grupei. EDURANT veikia mažindamas ŽIV kiekį Jūsų organizme.

- **Kartu su kitais vaistais nuo ŽIV, EDURANT** yra skiriamas suaugusiems, paaugliams ir mažiausiai 25 kg sveriantiems vaikams, užsikrėtusiems ŽIV, gydyti.

Jūsų gydytojas aptars su Jumis, kuris vaistų derinys Jums labiausiai tinka.

2. Kas žinotina prieš vartojant EDURANT

EDURANT vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija rilpivirinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai, (jos išvardytos 6 skyriuje).

Nevartokite EDURANT kartu su bet kuriuo iš šių vaistų, kadangi tai gali paveikti EDURANT arba kito vaisto veikimo būdą:

- karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu (vaistais epilepsijai gydyti ir apsaugoti nuo traukulių);
- rifampicinu, rifapentinu (vaistais kai kurioms bakterinėms infekcijoms, tokioms, kaip tuberkuliozė, gydyti);
- omeprazolu, ezomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu (protonų siurblio inhibitoriais, kurie yra vaistai, apsaugantys ir gydantys nuo skrandžio opų, rėmens ar rūgštinio reflukso ligos);
- deksametazonu (kortikosteroidu, skiriamu esant įvairioms būklėms, pvz., uždegimui ar alergijai), kai jis yra geriamas ar švirkščiamas, išskyrus gydymą vienkartinę dozę;
- produktais, turinčiais paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*) (nuo depresijos vartojamo žolinio preparato).

Jei vartojate bet kurį iš išvardytų vaistų, pasiteiraukite savo gydytojo apie galimybes gydytis kitais vaistais.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti EDURANT.

EDURANT neišgydo ŽIV infekcijos. Tai yra viruso kiekį kraujyje mažinančio gydymo dalis.

EDURANT vartojo tik ribotas 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius. Jei priklausote šiai amžiaus grupei, prašome pasitarti su gydytoju dėl EDURANT vartojimo.

Pasakykite savo gydytojui apie Jūsų situaciją

Įsitikinkite, kad peržiūrėjote toliau pateiktą informaciją ir pasakėte savo gydytojui, jei Jums tinka kuris nors iš išvardytų dalykų.

- Pasakykite savo gydytojui, jei sergate ar kada nors turėjote **problemų su Jūsų kepenimis**, įskaitant hepatitą B ir (arba) C, ir (ar) **problemų su Jūsų inkstais**. Prieš nuspręsdamas, ar galite vartoti EDURANT, Jūsų gydytojas gali įvertinti Jūsų kepenų ar inkstų ligos sunkumą.
- Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pastebėjote bet kokius **infekcijos simptomus** (pvz., karščiavimą, šaltkrėtį, prakaitavimą). Kai kuriems pacientams su pažengusia ŽIV infekcija ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, uždegimo dėl anksčiau buvusių infekcijų požymiai ir simptomai gali pasireikšti netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, padedančio kovoti su infekcijomis, kurios galėjo nepasireikšti jokiais akivaizdžiais simptomais.
- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
- Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate bet kokius vaistus, kurie gali sukelti gyvybei pavojingą nereguliarių širdies plakimą (*Torsades de pointes*).

Vaikams

EDURANT nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 2 metų ar sveriantiems mažiau kaip 14 kg vaikams, nes šis vaistas šiems pacientams neįvertintas.

Kiti vaistai ir EDURANT

EDURANT privalote vartoti kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų gydytojas patars Jums, kurie vaistai nuo ŽIV gali būti derinami su EDURANT, ir kartu Jūs nuspręsite, kuris derinys labiausiai atitinka Jūsų poreikius. Atidžiai laikykitės gydytojo nurodymų.

Kai kurie vaistai, vartojami tuo pačiu metu su EDURANT, gali turėti poveikį EDURANT kiekiui kraujyje.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

EDURANT nerekomenduojama vartoti kartu su kitais nenukleozidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI), tokiais kaip delavirdinas, efavirenzas, etravirinas ir nevirapinas.

EDURANT arba kitų vaistų poveikis gali būti veikiamas, EDURANT vartojant kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- rifabutiną (vaistą kai kurioms bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti). Jei EDURANT vartojimo metu vartojate šį vaistą, prašome atidžiai perskaityti kaip vartoti EDURANT 3 skyriuje „Tinkamo vartojimo suaugusiems ir paaugliams (nuo 12 metų ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus) instrukcijos“;

- klaritromiciną, eritromiciną (antibiotikų);
- cimetidiną, famotidiną, nizatidiną, ranitidiną (H₂-receptorių blokatorių, vartojamų skrandžio arba plonosios žarnos opoms gydyti arba rėmeniui dėl rūgščių atpylimo palengvinti). Jei vartojate šiuos vaistus, prašome atidžiai perskaityti apie jų vartojimą 3 skyriuje „Tinkamo vartojimo suaugusiesiems ir paaugliams (nuo 12 metų ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus) instrukcijos“;
- antacidinius vaistus (vartojamus su skrandžio rūgštimi susijusioms ligoms gydyti, pvz., aliuminio / magnio hidroksidas, kalcio karbonatas). Jei vartojate šiuos vaistus, prašome atidžiai perskaityti apie jų vartojimą 3 skyriuje „Tinkamo vartojimo suaugusiesiems ir paaugliams (nuo 12 metų ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus) instrukcijos“;
- metadoną (narkotinei abstinencijai ir priklausomybei gydyti);
- dabigatraną eteksilatą (antikoaguliantą).

Jei vartojate pirmiau išvardytų vaistų, pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti. Nėščioms moterims EDURANT vartojimą reikia aptarti su savo gydytoju.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo EDURANT metu kai kurie pacientai gali jausti nuovargį, svaigulį ar mieguistumą. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei vartodami EDURANT Jūs jaučiatės nuvargę, apsvaigę ar mieguisti.

EDURANT sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

EDURANT sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti EDURANT

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tinkamo vartojimo suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams (sveriantiems mažiausiai 25 kg) nurodymai

EDURANT taip pat tiekiamas kaip disperguojamosios tabletės, skirtos 2 metų ir jaunesniems kaip 18 metų ir sveriantiems mažiausiai 14 kg ir mažiau kaip 25 kg, vaikams (**žr. atskiras vartojimo instrukcijas**). Plėvele dengtos tabletės ir disperguojamosios tabletės nėra tapačios. Negalima pakeisti 25 mg plėvele dengtos tabletės dešimčia 2,5 mg disperguojamųjų tablečių.

Rekomenduojama EDURANT dozė yra viena tabletė vieną kartą per parą.

EDURANT **privaloma vartoti su maistu**. Maistas yra svarbus, kad būtų pasiekti tinkami veikliosios medžiagos kiekiai Jūsų organizme. Maitinamasis gėrimas (pvz., daug baltymų turintis) vienas nepakeičia maisto.

Yra keturi atvejai, į kuriuos reikia atkreipti ypatingą dėmesį:

1. **Jei vartojate rifabutiną** (vaistą kai kurioms bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti), gerkite dvi EDURANT tabletes vieną kartą per parą. Nustojus vartoti rifabutiną, gerkite vieną EDURANT tabletę vieną kartą per parą. Jeigu nesate tikri, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.
2. **Jei vartojate antacidinį vaistą** (vaistą, vartojamą su skrandžio rūgštimis susijusioms ligoms gydyti, pvz., aliuminio / magnio hidroksidą, kalcio karbonatą). Antacidinį vaistą gerkite arba mažiausiai 2 valandos iki arba bent 4 valandos po EDURANT vartojimo (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir EDURANT“).
3. **Jei vartojate H₂-receptorių blokatorių** (vaistą, vartojamą skrandžio arba plonosios žarnos opoms gydyti arba rėmeniui dėl rūgščių atpylimo palengvinti) [pvz., cimetidiną, famotidiną, nizatidiną arba ranitidiną]). Išgerkite H₂-receptorių blokatorių mažiausiai 12 valandų iki arba bent 4 valandos po EDURANT vartojimo (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir EDURANT“). H₂-receptorių blokatorių negalima vartoti du kartus per parą. Pasitarkite su gydytoju dėl kitokio gydymo režimo.
4. **Jeigu Jūs vartojate didanoziną** (vaistą ŽIV infekcijai gydyti), dozės koreguoti nereikia. Didanozinas turi būti vartojamas mažiausiai dvi valandas prieš valgį, esant tuščiam skrandžiui, arba mažiausiai keturias valandas po EDURANT pavartojimo (kurį būtina vartoti su maistu).

Vaikų neatidaroamo dangtelio nuėmimas



Buteliukas tiekiamas su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu. Jį galima atidaryti spaudžiant užsukamą dangtelį žemyn ir tuo pačiu sukant jį prieš laikrodžio rodyklę.

Ką daryti pavartojus per didelę EDURANT dozę?

Nedelsdami kreipkitės į Jūsų gydytoją arba vaistininką. Perdozavimo atveju jums gali atsirasti galvos skausmas, pykinimas, svaigulys ir (ar) nenormalūs sapnai.

Pamiršus pavartoti EDURANT

Jei pastebėjote praleidę dozę **nepraėjus 12 valandų nuo įprasto EDURANT vartojimo laiko**, tabletę reikia išgerti nedelsiant. EDURANT tabletę privaloma vartoti su maistu. Kitą dozę vartoti įprastu numatytu laiku. Jei pastebėjote praleidę dozę **praėjus daugiau kaip 12 valandų**, praleistos dozės vartoti nereikia, o sekančias dozes vartokite kaip įprasta.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei vemiame praėjus mažiau kaip 4 valandoms po EDURANT pavartojimo, išgerkite kitą tabletę kartu su maistu. Jei vemiame praėjus daugiau nei 4 valandoms po EDURANT pavartojimo, iki įprasto sekančios tabletės vartojimo laiko papildomos tabletės gerti nereikia.

Jei praleidote dozę ar vemiame ir nežinote, ką daryti, pasitarkite su savo gydytoju.

Nenutraukite EDURANT vartojimo

Gydymas nuo ŽIV neišgydo ŽIV infekcijos! Nenutraukite EDURANT vartojimo prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Net jei pasijutote geriau, nenutraukite EDURANT arba Jūsų kitų vaistų nuo ŽIV vartojimo. Nutraukus vartojimą, gali padidėti viruso atsparumo išsivystymo rizika. Pirmiausiai pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (**gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**):

- galvos skausmas;
- pykinimas;
- sunkumas užmigti (nemiga);
- svaigulys;
- vieno iš įprastinių kepenų tyrimų rodiklių (transaminazės aktyvumo) pakitimai;
- cholesterolio koncentracijos ir (ar) kasos amilazės aktyvumo padidėjimas Jūsų kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (**gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**):

- nenormalūs sapnai;
- išbėrimas;
- pilvo skausmas;
- depresija;
- didelio nuovargio jausmas;
- vėmimas;
- jaučiatės mieguistas;
- sumažėjęs apetitas;
- miego sutrikimai;
- nemalonūs pojūtis pilve;
- prislėgtumo jausmas;
- sausa burna;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių ir (ar) plokštelių (trombocitų) skaičius, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas Jūsų kraujyje, trigliceridų koncentracijos, lipazės aktyvumo ir (ar) bilirubino koncentracijos padidėjimas Jūsų kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (**gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**):

- uždegimo ar infekcijos požymiai ar simptomai, pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, prakaitavimas (imuniteto reaktyvacijos sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EDURANT

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EDURANT sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rilpivirinas (rilpivirino hidrochlorido pavidalu). Kiekvienoje EDURANT tabletėje yra rilpivirino hidrochlorido, atitinkančio 25 mg rilpivirino.
- Pagalbinės plėvele dengtos tabletės branduolio medžiagos yra laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska (E468), povidonas K30 (E1201), polisorbatas 20, silikatinė

mikrokristalinė celiuliozė (E460) ir magnio stearatas (E470b). Plėvelėje yra laktozės monohidrato, hipromeliozės 2910 6 mPa.s (E464)), titano dioksido (E171), makrogolio 3000 ir triacetino (E1518).

EDURANT išvaizda ir kiekis pakuotėje

Baltos arba beveik baltos spalvos, plėvelė dengta, apvali, abipus išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „TMC“ ir kitoje pusėje – „25“.

Buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 30 plėvelė dengtų tablečių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

EDURANT 2,5 mg disperguojamosios tabletės rilpivirinas (*rilpivirinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti (ar savo vaikui duodami) vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums (ar Jūsų vaikui), todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų [ar Jūsų vaiko]).
- Jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.
- Pakuotės lapelyje pateikiama informacija skirta Jums arba Jūsų vaikui, tačiau šiame lapelyje paprastai sakoma „Jūs“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EDURANT ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EDURANT
3. Kaip vartoti EDURANT
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EDURANT
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EDURANT ir kam jis vartojamas

EDURANT sudėtyje yra rilpivirino, kuris vartojamas žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijai gydyti. Jis priklauso vaistų nuo ŽIV, kurie vadinami nenukleozidiniaisiais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI), grupei. EDURANT veikia mažindamas ŽIV kiekį organizme.

Kartu su kitais vaistais nuo ŽIV, EDURANT yra skiriamas suaugusiems, paaugliams ir mažiausiai 25 kg sveriantiems vaikams, užsikrėtusiems ŽIV, gydyti.

Jūsų gydytojas aptars su Jumis, kuris vaistų derinys Jums labiausiai tinka.

2. Kas žinotina prieš vartojant EDURANT

EDURANT vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija rilpivirinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai, (jos išvardytos 6 skyriuje).

Nevartokite EDURANT kartu su bet kuriuo iš šių vaistų, kadangi tai gali paveikti EDURANT arba kito vaisto veikimo būdą:

- karbamazepinu, okskarbazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu (vaistais epilepsijai gydyti ir apsaugoti nuo traukulių);
- rifampicinu, rifapentinu (vaistais kai kurioms bakterinėms infekcijoms, tokioms, kaip tuberkuliozė, gydyti);
- omeprazolu, ezomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu (protonų siurblio inhibitoriais, kurie yra vaistai, apsaugantys ir gydantys nuo skrandžio opų, rėmens ar rūgštinio reflukso ligos);
- deksametazonu (kortikosteroidu, skiriamu esant įvairioms būklėms, pvz., uždegimui ar alergijai), kai jis yra geriamas ar švirkščiamas, išskyrus gydymą vienkartinę dozę;
- produktais, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (nuo depresijos vartojamo žolinio preparato).

Jei kuris iš pirmiau išvardytų dalykų Jums tinka, EDURANT nevartokite. Jeigu abejojate, prieš vartodami EDURANT pasitarkite su gydytoju ar vaistininku. Paklauskite gydytojo, kokios yra alternatyvos pirmiau išvardytiems vaistams.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti EDURANT.

EDURANT neišgydo ŽIV infekcijos. Tai yra viruso kiekį kraujyje mažinančio gydymo dalis.

Pasakykite savo gydytojui apie Jūsų situaciją

Įsitikinkite, kad peržiūrėjote toliau pateiktą informaciją ir pasakėte savo gydytojui, jei Jums tinka kuris nors iš išvardytų dalykų.

- Pasakykite savo gydytojui, jei sergate ar kada nors turėjote **problemų su Jūsų kepenimis**, įskaitant hepatitą B ir (arba) C, ir (ar) **problemų su Jūsų inkstais**. Prieš nuspręsdamas, ar galite vartoti EDURANT, Jūsų gydytojas gali įvertinti Jūsų kepenų ar inkstų ligos sunkumą.
- Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pastebėjote bet kokius **infekcijos simptomus** (pvz., karščiavimą, šaltkrėtį, prakaitavimą). Kai kuriems pacientams su pažengusia ŽIV infekcija ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, uždegimo dėl anksčiau buvusių infekcijų požymiai ir simptomai gali pasireikšti netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, padedančio kovoti su infekcijomis, kurios galėjo nepasireikšti jokiais akivaizdžiais simptomais.
- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
- Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate bet kokius vaistus, kurie gali sukelti gyvybei pavojingą nereguliarių širdies plakimą (*Torsades de pointes*).

Vaikams

EDURANT negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų ar sveriantiems mažiau kaip 14 kg vaikams, nes šis vaistas šiems pacientams neįvertintas.

Kiti vaistai ir EDURANT

EDURANT privalote vartoti kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų gydytojas Jums pasakys, kurie vaistai nuo ŽIV gali būti vartojami su EDURANT, ir kartu Jūs nuspręsite, kuris derinys labiausiai atitinka Jūsų poreikius. Privalote atidžiai laikytis gydytojo nurodymų.

Kai kurie vaistai, vartojami tuo pačiu metu su EDURANT, gali turėti poveikį EDURANT kiekiui kraujyje.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

EDURANT nerekomenduojama vartoti kartu su kitais nenukleozidinėmis atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI), tokiais kaip delavirdinas, efavirenzas, etravirinas ir nevirapinas.

EDURANT arba kitų vaistų poveikis gali būti veikiamas, EDURANT vartojant kartu su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- antibiotikus, tokius kaip klaritromicinas, eritromicinas;
- cimetidiną, famotidiną, nizatidiną, ranitidiną (H₂-receptorių blokatorių, vartojamų skrandžio arba plonosios žarnos opoms gydyti arba rėmeniui dėl rūgščių atpylimo palengvinti). Jei vartojate šiuos vaistus, prašome atidžiai perskaityti apie jų vartojimą 3 skyriuje;

- antacidinius vaistus (vartojamus su skrandžio rūgštimi susijusioms ligoms gydyti, pvz., aliuminio / magnio hidroksidas, kalcio karbonatas). Jei vartojate šiuos vaistus, prašome atidžiai perskaityti apie jų vartojimą 3 skyriuje;
- metadoną (narkotinei abstinencijai ir priklausomybei gydyti);
- dabigatraną eteksilatą (antikoagulantą).

Jei vartojate pirmiau išvardytus vaistus, pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti. Nėščioms moterims EDURANT vartojimą reikia aptarti su savo gydytoju.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas, važiavimas dviračiu ir mechanizmų ir įrankių valdymas

Gydymo EDURANT metu kai kurie pacientai gali jaustis pavargę, apsvaigę ar mieguisti.

- Nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nenaudokite įrankių ar mechanizmų, jei vartodami EDURANT jaučiatės nuvargę, apsvaigę ar mieguisti.

EDURANT sudėtyje yra laktozės ir natrio

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti EDURANT

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas arba vaistininkas pasakys Jums, kiek EDURANT disperguojamųjų tablečių reikia vartoti. EDURANT disperguojamąsias tabletes **reikia ištirpinti vandenyje ir vartoti kartu su maistu**.

- EDURANT taip pat tiekiamas kaip plėvele dengtos tabletės, skirtos vaikams ir suaugusiems pacientams, sveriantiems mažiausiai 25 kg (žr. atskiras vartojimo instrukcijas). Plėvele dengtos tabletės ir disperguojamosios tabletės nėra tapačios. Negalima pakeisti 25 mg plėvele dengtos tabletės dešimčia 2,5 mg disperguojamųjų tablečių.

Vartojimo instrukcijos

EDURANT disperguojamąsias tabletes **reikia vartoti su maistu**. Maistas yra svarbus, kad būtų pasiekti tinkami vaisto kiekiai Jūsų organizme. Vien maitinamasis gėrimas (toks kaip baltyminis kokteilis) ar jogurtas nepakeičia maisto.

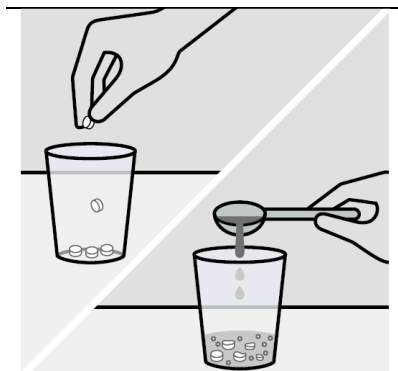
EDURANT disperguojamąsias tabletes ruoškite ir vartokite kasdien taip, kaip liepia gydytojas. Prieš vartojant EDURANT disperguojamąsias tabletes, atidžiai perskaitykite šiuos nurodymus. Jūsų gydytojas, remdamasis Jūsų kūno svoriu, pasakys, kiek EDURANT disperguojamųjų tablečių turite vartoti. EDURANT disperguojamosios tabletės turi būti ištirpinamos vandenyje. Jų negalima kramtyti ar nuryti.

1 žingsnis. Paruoškite vaistą

- Atskaičiuokite, kiek Jums reikia tablečių, nuplėškite vienadozes pakuotes nuo lizdinės plokštelės pagal perforuotą liniją.
- Tablečių iš plėvelės nespauskite, nes jos gali sutrupėti.
- Kiekvieną atskirą pakuotę atidarykite atsargiai nulupdami plėvelę rodyklės kryptimi.

2 žingsnis. Sudėkite tabletes į puodelį

- Atsargiai sudėkite tabletes į puodelį. Tablečių netraiškykite.
- Į puodelį pripilkite 5 ml (1 šaukštelį) kambario temperatūros vandens.
- Atsargiai sukiudami puodelį ištirpinkite tabletes. Mišinys pasidarys drumstas.



Jei vaisto išsiliejo, išvalykite. Paruošto vaisto likutį išmeskite ir paruoškite naują dozę.

Vaisto dozę reikia suvartoti nedelsiant. Jei vaisto nesuvartojate tuojau pat, mišinį išmeskite ir paruoškite naują vaisto dozę.

3 žingsni. Vaisto vartojimas

- Paruoštą vaistą suvartokite nedelsiant arba norint palengvinti vartojimą pripilkite dar 5 ml (1 šaukštelį) vandens arba kokio nors kito skysčio iš išvardytų toliau: pieno, apelsinų sulčių ar obuolių tyrės, kurie prieš vartojimą buvo palikti kambario temperatūroje.
- Pasukiokite puodelį ir nedelsiant suvartokite vaistą. Jei reikia, galima naudoti šaukštą.
- Įsitikinkite, kad buvo suvartota visa dozė ir puodelyje neliko vaisto. Jei reikia, pripilkite dar 5 ml (1 šaukštelį) vandens ar to paties gėrimo (pieno, apelsinų sulčių) ar obuolių tyrės, pasukiokite puodelį ir iškart išgerkite.

Yra trys atvejai, į kuriuos reikia atkreipti ypatingą dėmesį. Jei Jūs vartojate:

1. **Antacidinį vaistą** (vaistą, vartojamą su skrandžio rūgštimis susijusioms ligoms gydyti, pvz., aliuminio / magnio hidroksidą, kalcio karbonatą). Antacidinį vaistą gerkite arba
 - mažiausiai 2 valandos iki arba
 - bent 4 valandos po EDURANT vartojimo (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir EDURANT“).
2. **Jei vartojate H₂-receptorių blokatorių** (vaistą, vartojamą skrandžio arba plonosios žarnos opoms gydyti arba rėmeniui dėl rūgščių atpylimo palengvinti [pvz., cimetidiną, famotidiną, nizatidiną arba ranitidiną]). Išgerkite H₂-receptorių blokatorių arba:
 - mažiausiai 12 valandų iki arba
 - bent 4 valandos po EDURANT vartojimo (žr. 2 skyrių „Kiti vaistai ir EDURANT“).H₂-receptorių blokatorių negalima vartoti du kartus per parą. Pasitarkite su gydytoju dėl kitokio gydymo režimo.
3. **Didanoziną** (vaistą ŽIV infekcijai gydyti), dozės koreguoti nereikia. Didanozinas turi būti vartojamas esant tuščiam skrandžiui
 - mažiausiai dvi valandas prieš vartojant EDURANT arba

- mažiausiai keturias valandas po EDURANT pavartojimo (kurį būtina vartoti su maistu).

Ką daryti pavartojus per didelę EDURANT dozę?

Nedelsdami kreipkitės į Jūsų gydytoją arba vaistininką. Perdozavimo atveju jums gali atsirasti galvos skausmas, pykinimas, svaigulys ir (ar) kankinti nenormalūs sapnai.

Pamiršus pavartoti EDURANT

Jei pastebėjote praleidę dozę **nepraėjus 12 valandų nuo įprasto EDURANT vartojimo laiko**, dozę reikia išgerti nedelsiant. EDURANT tabletes privaloma vartoti su maistu. Kitą dozę vartoti įprastu numatytu laiku. Jei pastebėjote praleidę dozę **praėjus daugiau kaip 12 valandų**, praleistos dozės vartoti nereikia, o sekančią dozę vartokite kaip įprasta.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei nežinote, ką daryti praleidus dozę, susisiekite su gydytoju.

Jeigu vemiate po EDURANT vartojimo

Jei vemiate praėjus mažiau kaip 4 valandoms po EDURANT pavartojimo, išgerkite kitą dozę kartu su maistu. Jei vemiate praėjus daugiau nei 4 valandoms po EDURANT pavartojimo, iki įprasto sekančios dozės vartojimo laiko papildomos dozės gerti nereikia.

Jei po vaisto suvartojimo vemiate ir nežinote, ką daryti, pasitarkite su savo gydytoju.

Nenutraukite EDURANT vartojimo

Gydymas nuo ŽIV neišgydo ŽIV infekcijos! Nenutraukite EDURANT vartojimo prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Net jei pasijutote geriau, nenutraukite EDURANT arba kitų vaistų nuo ŽIV vartojimo. Jei nutrauksite vartojimą, gali padidėti viruso atsparumo išsivystymo rizika. Prieš nutraukiant šio vaisto vartojimą pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (**gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**):

- galvos skausmas;
- pykinimas;
- sunkumas užmigti (nemiga);
- svaigulys;
- vieno iš įprastinių kepenų tyrimų rodiklių (transaminazės aktyvumo) pakitimai;
- cholesterolio koncentracijos ir (ar) kasos amilazės aktyvumo padidėjimas Jūsų kraujyje.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (**gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**):

- nenormalūs sapnai;
- išbėrimas;
- pilvo skausmas;
- depresija
- didelio nuovargio jausmas;
- vėmimas;
- jaučiatės mieguistas;
- sumažėjęs apetitas;
- miego sutrikimai;
- nemalonūs pojūtis pilve;
- jaučiatės prisilėgtas;
- sausa burna;

- mažas baltųjų kraujo ląstelių ir (ar) plokštelių (trombocitų) skaičius, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas Jūsų kraujyje, trigliceridų koncentracijos, lipazės aktyvumo ir (ar) bilirubino koncentracijos padidėjimas Jūsų kraujyje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (**gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų**):

- uždegimo ar infekcijos požymiai ar simptomai, pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, prakaitavimas (imuniteto reaktyvacijos sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EDURANT

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EDURANT sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rilpivirinas (rilpivirino hidrochlorido pavidalu). Kiekvienoje disperguojamojoje EDURANT tabletėje yra rilpivirino hidrochlorido, atitinkančio 2,5 mg rilpivirino.
- Pagalbinės disperguojamosios tabletės medžiagos yra kroskarmeliozės natrio druska (E468), laktozė monohidratas, manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E460), polisorbatai 20, povidonas K30 (E1201), natrio laurilsulfatas (E487) ir natrio stearilfumaratas.

EDURANT išvaizda ir kiekis pakuotėje

Baltos arba beveik baltos spalvos, apvali 6,5 mm diametro tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „TMC“ ir kitoje pusėje – „PED“.

EDURANT 2,5 mg disperguojamosios tabletės tiekiamos perforuotomis aliuminio / aliuminio su integruotu sausikliu dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis su nuplėšiamu aliuminio sluoksniu. Kiekvienoje sunkiai vaikams atidaromoje lizdinėje plokštelėje yra 10 x 1 disperguojamųjų tablečių. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 90 x 1 disperguojamųjų tablečių.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen

Borgo San Michele
04100 Latina
Italiја

Jeigu apie ši vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.