

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EDURANT 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur rilpivirīna hidrochlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna (*rilpivirinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 56 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Balta vai gandrīz balta, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete ar diametru 6,4 mm, iespaidumu „TMC” vienā pusē un „25” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

EDURANT kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem paredzēts lietošanai 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 25 kg, bez zināmām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret nenukleotīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) grupas zālēm, un kuriem vīrusa slodze ir $\leq 100\,000$ HIV-1 RNS kopiju/ml (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Lietojot EDURANT, jāvadās pēc genotipa noteiktās rezistences pārbažu rezultātiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk ārstam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā EDURANT deva pieaugušiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 25 kg ir **viena** 25 mg tablete vienreiz dienā. EDURANT **jālieto maltītes laikā** (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Disperģējamās tabletes

EDURANT ir pieejams arī kā 2,5 mg disperģējamās tabletes pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 14 kg un nepārsniedz 25 kg. EDURANT ieteicamā deva šiem pediatriem pacientiem ir noteikta atbilstoši ķermeņa masai. Tika novērota 1 x 25 mg apvalkotās tabletes un 10 x 2,5 mg disperģējamo tablešu biopieejamības atšķirība, tādēļ tās nav savstarpēji aizstājamas.

Devas korekcija

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto rifabutīnu, EDURANT deva ir jāpalielina līdz 50 mg (divas tabletes pa 25 mg katra) vienu reizi dienā. Kad rifabutīna vienlaicīgā lietošana tiek pārtraukta, EDURANT deva jāsamazina līdz 25 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja pacients izlaiž EDURANT devu 12 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika, pacientam šīs zāles jāieņem kopā ar maltīti, tiklīdz iespējams, un jāatsāk parastā devu lietošanas shēma. Ja pacients izlaiž EDURANT devu ilgāk nekā 12 stundas, viņš nedrīkst lietot izlaisto devu, bet viņam jāatsāk zāļu lietošana pēc ierastās shēmas.

Ja 4 stundu laikā pēc šo zāļu lietošanas pacientam rodas vemšana, maltītes laikā jāieņem vēl viena EDURANT tablete. Ja vemšana rodas vairāk nekā 4 stundas pēc šo zāļu lietošanas, pacientam EDURANT deva jālieto nākamajā regulāri ieplānotajā laikā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Informācija par EDURANT lietošanu pacientiem pēc 65 gadu vecuma ir ierobežota. Gados vecākiem cilvēkiem EDURANT devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). EDURANT šai populācijai jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

EDURANT galvenokārt ir pētīts pacientiem, kam bijusi normāla nieru darbība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem rilpivirīna deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā rilpivirīns jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā rilpivirīnu kombinācijā ar spēcīgu CYP3A inhibitoru (piemēram, ar ritonavīru pastiprinātu HIV proteāzes inhibitoru) drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ārstēšana ar rilpivirīnu izraisīja agrīnu un nelielu kreatinīna vidējās koncentrācijas paaugstināšanos serumā, tomēr laika gaitā šis paaugstinājums saglabājās stabilā līmenī un netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Informācija par EDURANT lietošanu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B smaguma pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir ierobežota. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem EDURANT devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem EDURANT jālieto, ievērojot piesardzību. EDURANT nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Tādēļ EDURANT nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

EDURANT drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā tika novērota mazāka rilpivirīna kopējā iedarbība, tādēļ ir rūpīgi jākontrolē vīrusa slodze. Pretējā gadījumā var lemt par citas ART shēmas uzsākšanu (skatīt 4.4., 4.6., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

EDURANT jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā **maltītes laikā** (skatīt 5.2. apakšpunktu). Apvalkoto tableti ieteicams norīt veselu, uzdzerot ūdeni, un to nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

EDURANT nedrīkst lietot vienlaicīgi ar turpmāk minētajām zālēm, jo var nozīmīgi samazināties rilpivirīna koncentrācija plazmā (CYP3A enzīma inducēšanas vai kuņģa pH palielināšanās dēļ), un tas var izraisīt EDURANT terapeitiskās iedarbības zudumu (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- pretkrampju līdzekļi karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- pretmikobaktēriju līdzekļi: rifampicīns, rifapentīns;
- protonu sūkņa inhibitori, piemēram, omeprazols, esomeprazols, lansoprazols, pantoprazols, rabeprazols;
- sistēmiski lietots glikokortikoīds deksametazons, izņemot vienreizējas tā devas;
- divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparāti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Virusoloģiska neveiksme un rezistences rašanās

Pacientiem, kuriem bijusi virusoloģiska neveiksme jebkāda veida citas antiretrovirālas terapijas laikā, EDURANT darbība nav tikusi pētīta. Ar rezistenci pret rilpivirīnu saistīto mutāciju sarakstu, kas sniegts 5.1. apakšpunktā, var izmantot EDURANT lietošanas noteikšanai tikai terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem.

3. fāzes klīnisko pētījumu TMC278-C209 (ECHO) un TMC278-C215 (THRIVE) ar pieaugušajiem apvienotajā 96 nedēļu efektivitātes analīzē rilpivirīna terapiju saņēmušiem pacientiem, kuriem vīrusa slodze pētījuma sākumā bija > 100 000 HIV-1 RNS kopiju/ml, virusoloģiskas neveiksmes risks bija lielāks (18,2 %, lietojot rilpivirīnu, salīdzinājumā ar 7,9 %, lietojot efavirenu) nekā pacientiem, kuriem vīrusa slodze pētījuma sākumā bija ≤ 100 000 RNS kopiju/ml (5,7 %, lietojot rilpivirīnu, salīdzinājumā ar 3,6 %, lietojot efavirenu). Lielāku virusoloģiskas neveiksmes risku rilpivirīna grupas pacientiem šajos pētījumos novēroja pirmajās 48 nedēļās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem vīrusa slodze pētījuma sākumā bija > 100 000 HIV-1 RNS kopiju/ml un bija virusoloģiska neveiksme, biežāk radās terapijas izraisīta rezistence pret nenukleozīdo reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) grupas līdzekļiem. Pacientiem, kuriem rilpivirīna terapijas gadījumā bija virusoloģiska neveiksme, ar lamivudīnu/emtricitabīnu saistīta rezistence radās biežāk nekā efavirenza lietotājiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā TMC278-C213 atrades pusaudžiem un pediatriem pacientiem kopumā atbilda šiem datiem. Pētījumā TMC278HTX2002 viroloģiskas neveiksmes gadījumi netika novēroti (sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā).

Vienīgi pacienti, kuri, domājams, rūpīgi ievēros antiretrovīrusu terapiju, jāārstē ar rilpivirīnu, jo suboptimāla līdzestība var izraisīt rezistences rašanos un ārstēšanas iespēju zudumu nākotnē.

Tāpat kā citu pretretrovīrusu līdzekļu gadījumā arī rilpivirīna lietošana jānoteic, pamatojoties uz rezistences noteikšanas rezultātiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sirds un asinsvadu sistēma

Supraterapeitiskās devās (pa 75 un 300 mg vienu reizi dienā) rilpivirīna lietošana bija saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā (EKG) (skatīt 4.5., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

EDURANT lietošana ieteiktā devā 25 mg vienu reizi dienā nav saistīta ar klīniski būtisku ietekmi uz QTc. Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt *torsade de pointes*, EDURANT jālieto, ievērojot piesardzību.

Imūnās reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu CART uzsākšanas laikā var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskiem patogēniem un izraisīt nopietnus klīniskus traucējumus vai simptomu pastiprināšanos. Parasti šādas reakcijas novērotas pirmajās nedēļās vai mēnešos pēc CART uzsākšanas. Atbilstoši piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts retinīts,

ģeneralizētas un/vai lokālas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* izraisīta pneimonija. Jānovērtē visi iekaisuma simptomi un nepieciešamības gadījumā jāsāk ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Grūtniecība

EDURANT grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku. Grūtniecības laikā lietojot 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā, novēroja mazāku rilpivirīna kopējo iedarbību. 3. fāzes pētījumos mazāka rilpivirīna kopējā iedarbība līdzīga tai, ko novēroja grūtniecības laikā, bija saistīta ar palielinātu viroloģiskās neveiksmes risku, tādēļ rūpīgi jākontrolē vīrusa slodze (skatīt 4.6., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pretējā gadījumā var lemt par citas ART shēmas uzsākšanu.

Svarīga informācija par kādu no EDURANT sastāvdaļām

EDURANT satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas ietekmē rilpivirīna iedarbību

Rilpivirīnu metabolizē galvenokārt citohroms P450 (CYP)3A. Zāles, kas var inducēt vai inhibēt CYP3A, var ietekmēt rilpivirīna klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ir novērots, ka, lietojot vienlaicīgi rilpivirīnu un zāles, kas inducē CYP3A, pazeminās rilpivirīna koncentrācija plazmā, kas var samazināt rilpivirīna terapeitisko efektu.

Ir novērots, ka, lietojot vienlaicīgi rilpivirīnu un zāles, kas inhibē CYP3A, paaugstinās rilpivirīna koncentrācija plazmā.

Lietojo vienlaicīgi rilpivirīnu un zāles, kas palielina kuņģa pH, var samazināties rilpivirīna koncentrācija plazmā, kas var samazināt EDURANT terapeitisko efektu.

Zāles, kuras ietekmē rilpivirīna lietošana

Rilpivirīns ieteicamajā devā klīniski nozīmīgi neietekmē CYP enzīmu metabolizēto zāļu iedarbību. Rilpivirīns *in vitro* inhibē P-glikoproteīnu (IK_{50} ir 9,2 μ M). Klīniskā pētījumā rilpivirīns nozīmīgi neietekmēja digoksīna farmakokinētiku. Tomēr nevar pilnībā izslēgt, ka rilpivirīns var pastiprināt citu zāļu, ko transportē P-glikoproteīns un kas ir jutīgākas pret P-gp inhibēšanu zarnās, piemēram, dabigatrāna eteksilāta, iedarbību.

Rilpivirīns *in vitro* inhibē transportsistēmu MATE-2K ar $IK_{50} < 2,7$ nM. Šī atklājuma klīniskā nozīme pašlaik nav zināma.

Apstiprinātas un teorētiskas mijiedarbības ar atsevišķiem pretretrovīrusu un ne-pretretrovīrusu līdzekļiem ir norādītas 1. tabulā.

Mijiedarbību tabula

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

1. tabulā ir norādīta mijiedarbība starp rilpivirīnu un vienlaicīgi lietotajām zālēm (palielinājums apzīmēts ar “↑”, samazinājums - ar “↓”, izmaiņu neesamība - ar “↔”, nav piemērojams kā “NP” un ticamības intervāls kā “TI”).

1. tabula. MIJIEDARBĪBA UN IETEIKUMI PAR DEVĀM, LIETOJOT KOPĀ AR CITĀM ZĀLĒM		
Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība Ģeometriskā vidējā pārmaiņa (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Pretretrovīrusu līdzekļi		
HIV NRTI/N[t]/RTI		
Didanozīns* [#] 400 mg vienu reizi dienā	didanozīna AUC ↑ 12 % didanozīna C _{min} NP didanozīna C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↔ rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Didanozīns jālieto vismaz divas stundas pirms vai vismaz četras stundas pēc rilpivirīna.
Tenofovīra disoproksils* [#] 245 mg vienu reizi dienā	tenofovīra AUC ↑ 23 % tenofovīra C _{min} ↑ 24 % tenofovīra C _{max} ↑ 19 % rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↔ rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Citi NRTI (abakavīrs, emtricitabīns, lamivudīns, stavudīns un zidovudīns)	Nav pētīta. Klīniski būtiska zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
HIV NNRTI		
NNRTI (delavirdīns, efavirens, etravirīns, nevirapīns)	Nav pētīta.	Rilpivirīnu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar citiem NNRTI.
HIV PI – kopā ar mazu ritonavīra devu		
Darunavīrs/ritonavīrs* [#] 800/100 mg vienu reizi dienā	darunavīra AUC ↔ darunavīra C _{min} ↓ 11 % darunavīra C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↑ 130 % rilpivirīna C _{min} ↑ 178 % rilpivirīna C _{max} ↑ 79 % (CYP3A enzīmu inhibēšana)	Lietojot rilpivirīnu vienlaicīgi ar ritonavīra un PI kombinētiem līdzekļiem, var palielināties rilpivirīna koncentrācija plazmā, taču devas pielāgošana nav nepieciešama.
Lopinavīrs/ritonavīrs (mīksta gela kapsula)* [#] 400/100 mg divas reizes dienā.	lopinavīra AUC ↔ lopinavīra C _{min} ↓ 11 % lopinavīra C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↑ 52 % rilpivirīna C _{min} ↑ 74 % rilpivirīna C _{max} ↑ 29 % (CYP3A enzīmu inhibēšana)	
Citi kombinēti PI (atazanavīrs/ritonavīrs, fosamprenavīrs/ritonavīrs, sahinavīrs/ritonavīrs, tipranavīrs/ritonavīrs)	Nav pētīta.	
HIV PI – bez mazas ritonavīra devas vienlaicīgas lietošanas		
Nekombinēti PI (atazanavīrs, fosamprenavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs)	Nav pētīta. Sagaidāma rilpivirīna kopējās iedarbības palielināšanās. (CYP3A enzīmu inhibēšana)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
CCR5 antagonisti		
Maraviroks	Nav pētīta. Klīniski būtiska zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

<i>HIV Integrāzes ķēdes pārvietošanas inhibitori</i>		
Raltegravīrs*	raltegravīra AUC ↑ 9 % raltegravīra C _{min} ↑ 27 % raltegravīra C _{max} ↑ 10 % rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↔ rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Citi pretvīrusu līdzekļi		
Ribavirīns	Nav pētīta. Klīniski būtiska zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Simeprevīrs*	simeprevīra AUC ↔ simeprevīra C _{min} ↔ simeprevīra C _{max} ↑ 10 % rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↑ 25 % rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
CITI LĪDZEKĻI		
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Nav pētīta. Sagaidāma nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (CYP3A enzīmu inducēšana)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar šiem pretkrampju līdzekļiem, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
AZOLU GRUPAS PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Ketokonazols* [#] 400 mg vienu reizi dienā	ketokonazola AUC ↓ 24 % ketokonazola C _{min} ↓ 66 % ketokonazola C _{max} ↔ (CYP3A inducēšana, jo pētījumā izmantota liela rilpivirīna deva) rilpivirīna AUC ↑ 49 % rilpivirīna C _{min} ↑ 76 % rilpivirīna C _{max} ↑ 30 % (CYP3A enzīmu inhibīcija)	Lietojot rilpivirīnu ieteicamā devā pa 25 mg vienu reizi dienā vienlaicīgi ar ketokonazolu, devas pielāgošana nav nepieciešama.
Flukonazols Itrakonazols Posakonazols Vorikonazols	Nav pētīta. EDURANT lietošana vienlaicīgi ar azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem var izraisīt rilpivirīna koncentrācijas palielināšanos plazmā. (CYP3A enzīmu inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
Rifabutīns* 300 mg vienu reizi dienā [†]	rifabutīna AUC ↔ rifabutīna C _{min} ↔ rifabutīna C _{max} ↔ 25-O-deacetil-rifabutīna AUC ↔ 25-O-deacetil-rifabutīna C _{min} ↔ 25-O-deacetil-rifabutīna C _{max} ↔	Periodā, kad rilpivirīnu lieto vienlaicīgi ar rifabutīnu, rilpivirīna deva ir jāpalielina no 25 mg vienreiz dienā uz 50 mg vienreiz dienā. Kad rifabutīna lietošana tiek pārtraukta, rilpivirīna deva jāsamazina līdz 25 mg vienreiz dienā.
300 mg vienreiz dienā (+ 25 mg rilpivirīna vienreiz dienā)	rilpivirīna AUC ↓ 42 % rilpivirīna C _{min} ↓ 48 % rilpivirīna C _{max} ↓ 31 %	

300 mg vienreiz dienā (+50 mg rilpivirīna vienreiz dienā)	rilpivirīna AUC ↑ 16 %* rilpivirīna C _{min} ↔* rilpivirīna C _{max} ↑ 43 %* *salīdzinot ar 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā (CYP3A enzīmu inducēšana)	
Rifampicīns*# 600 mg vienu reizi dienā	rifampicīna AUC ↔ rifampicīna C _{min} NP rifampicīna C _{max} ↔ 25-deacetil-rifampicīna AUC ↓ 9 % 25-deacetil-rifampicīna C _{min} ↔ NP 25-deacetil-rifampicīna C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↓ 80 % rilpivirīna C _{min} ↓ 89 % rilpivirīna C _{max} ↓ 69 % (CYP3A enzīmu inducēšana)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar rifampicīnu, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifapentīns	Nav pētīta. Sagaidāma nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (CYP3A enzīmu inducēšana)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar rifapentīnu, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
MAKROLĪDU GRUPAS ANTIBIOTIKAS		
Klaritromicīns Eritromicīns	Nav pētīta. Sagaidāma palielināta rilpivirīna kopējā iedarbība. (CYP3A enzīmu inhibīcija)	Ja iespējams, jāapsver alternatīvu līdzekļu, piemēram, azitromicīna, lietošana.
GLIKOKORTIKOĪDI		
Deksametazons (sistēmiski, izņemot vienreizējas devas)	Nav pētīta. Sagaidāma no devas lieluma atkarīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (CYP3A enzīmu inducēšana)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar sistēmiski ievadītu deksametazonu (izņemot vienreizējas devas veidā), jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāapsver alternatīvi līdzekļi, īpaši ilgstošai lietošanai.
PROTONSŪKŅA INHIBITORI		
Omeprazols*# 20 mg vienu reizi dienā	omeprazola AUC ↓ 14 % omeprazola C _{min} NP omeprazola C _{max} ↓ 14 % rilpivirīna AUC ↓ 40 % rilpivirīna C _{min} ↓ 33 % rilpivirīna C _{max} ↓ 40 % (absorbcijas mazināšanās, jo palielinās kuņģa pH)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar protonu sūkņa inhibitoriem, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lansoprazols Rabeprazols Pantoprazols Esomeprazols	Nav pētīta. Sagaidāma nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (absorbcijas mazināšanās, jo palielinās kuņģa pH)	
H ₂ -RECEPTORU ANTAGONISTI		
Famotidīns*# 40 mg vienreizēja deva lietota 12 stundas pirms rilpivirīna	rilpivirīna AUC ↓ 9 % rilpivirīna C _{min} NP rilpivirīna C _{max} ↔	Rilpivirīns kombinācijā ar H ₂ -receptoru antagonistiem jālieto, ievērojot īpašu piesardzību. Drīkst lietot tikai tādu H ₂ -receptora

Famotidīns* [#] 40 mg vienreizēja deva lietota 2 stundas pirms rilpivirīna	rilpivirīna AUC ↓ 76 % rilpivirīna C _{min} NP rilpivirīna C _{max} ↓ 85 % (absorbcijas mazināšanās, jo palielinās kuņģa pH)	inhibitoru, kas jālieto tikai vienu reizi dienā. Stingri jāievēro zāļu lietošanas režīms, kad H ₂ -receptora antagonists tiek lietots vismaz 12 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc rilpivirīna.
Famotidīns* [#] 40 mg vienreizēja deva lietota 4 stundas pēc rilpivirīna	rilpivirīna AUC ↑ 13 % rilpivirīna C _{min} NP rilpivirīna C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidīns Nizatidīns Ranitidīns	Nav pētīta. (absorbcijas mazināšanās, jo palielināts kuņģa pH)	
ANTACĪDI		
Antacīdi (piemēram, alumīnija vai magnija hidroksīds, kalcija karbonāts)	Nav pētīta. Sagaidāma nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (absorbcijas mazināšanās, jo palielinās kuņģa pH)	Rilpivirīns kombinācijā ar antacīdiem jālieto, ievērojot īpašu piesardzību. Antacīdus drīkst lietot tikai vai nu vismaz 2 stundas pirms, vai vismaz 4 stundas pēc rilpivirīna.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons* 60 - 100 mg vienu reizi dienā, individuāli noteikta deva	R(-) metadona AUC ↓ 16 % R(-) metadona C _{min} ↓ 22 % R(-) metadona C _{max} ↓ 14 % rilpivirīna AUC ↔* rilpivirīna C _{min} ↔* rilpivirīna C _{max} ↔* * pamatojoties uz vēsturiskas kontrolgrupas datiem	Sākot lietot metadonu vienlaicīgi ar rilpivirīnu, deva nav jāpielāgo. Tomēr ieteicams veikt klīnisku uzraudzību, jo dažiem pacientiem var būt jāpielāgo metadona balstdeva.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns*	digoksīna AUC ↔ digoksīna C _{min} NP digoksīna C _{max} ↔	Deva nav jāpielāgo.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatrāna eteksilāts	Nav pētīta. Nevar izslēgt dabigatrāna koncentrācijas palielināšanās plazmā risku. (zarnu P-gp inhibīcija)	Rilpivirīna un dabigatrāna eteksilāta kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.
PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
Metformīns* Viena 850 mg deva	metformīna AUC ↔ metformīna C _{min} NV metformīna C _{max} ↔	Deva nav jāpielāgo.
ĀRSTNIECĪBAS AUGU LĪDZEKĻI		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nav pētīta. Sagaidāma nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (CYP3A enzīmu inducēšana)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar divšķautņu asinszāli saturošiem preparātiem, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Paracetamols* [#] 500 mg vienreizēja deva	paracetamola AUC ↔ paracetamola C _{min} NP paracetamola C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↑ 26 % rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols* 0,035 mg vienu reizi dienā Noretindrons* 1 mg vienu reizi dienā	etinilestradiola AUC ↔ etinilestradiola C _{min} ↔ etinilestradiola C _{max} ↑ 17 % noretindrona AUC ↔ noretindrona C _{min} ↔ noretindrona C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↔* rilpivirīna C _{min} ↔* rilpivirīna C _{max} ↔* * pamatojoties uz vēsturiskas kontrolgrupas datiem	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Atorvastatīns*# 40 mg vienu reizi dienā	atorvastatīna AUC ↔ atorvastatīna C _{min} ↓ 15 % atorvastatīna C _{max} ↑ 35 % rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↔ rilpivirīna C _{max} ↓ 9 %	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
5. TIPA FOSFODIESTERĀZES (FDE-5) INHIBITORI		
Sildenafilis*# 50 mg vienreizēja deva	sildenafilīna AUC ↔ sildenafilīna C _{min} NP sildenafilīna C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↔ rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Vardenafilis Tadalafilis	Nav pētīta.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

* Mijiedarbība starp rilpivirīnu un šīm zālēm novērtēta klīniskā pētījumā. Visas citas norādītās zāļu mijiedarbības ir paredzētas.

Šis mijiedarbības pētījums veikts, lietojot lielāku devu par rilpivirīna ieteicamo devu, novērtējot maksimālo ietekmi uz vienlaicīgi lietotajām zālēm. Ieteikumi par devām ir piemērojami rilpivirīna ieteicamajai devai 25 mg vienu reizi dienā.

† Šis mijiedarbības pētījums veikts, lietojot lielāku devu par rilpivirīna ieteicamo devu.

QT intervālu pagarināšanas zāles

Informācija par iespējamu farmakodinamisku mijiedarbību starp rilpivirīnu un zālēm, kas pagarina QTc intervālu EKG, ir ierobežota. Pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem pierādīts, ka par terapeitiskām lielākās rilpivirīna devas (75 mg vienu reizi dienā un 300 mg vienu reizi dienā) pagarina QTc intervālu EKG (skatīt 5.1. apakšpunktu). EDURANT vienlaicīgi ar zālēm, kuras rada *Torsade de Pointes* risku, jālieto piesardzīgi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Vidējs datu apjoms par sievietēm grūtniecības laikā (no 300-1000 grūtniecības iznākumu) neliecina par rilpivirīna radītu malformāciju vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Grūtniecības laikā tika novērota mazāka rilpivirīna kopējā iedarbība, tādēļ rūpīgi jākontrolē vīrusa slodze.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja nepieciešams, var apsvērt rilpivirīna lietošanu grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai rīlpivirīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Rīlpivirīns izdalās žurku pienā. Ņemot vērā blakusparādību iespējamību ar krūti barotiem zīdaiņiem, mātēm jānorāda nebarot bērnu ar krūti, ja viņas lieto rīlpivirīnu.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdāim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Informācija par rīlpivirīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem klīniski nozīmīgu ietekmi uz fertilitāti nenovēroja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

EDURANT neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažiem pacientiem EDURANT lietošanas laikā ziņots par noguruma, reiboņa un miegainības rašanos, un tas jāievēro, novērtējot pacientu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Klīniskās izstrādes programmas laikā (1368 pacienti 3. fāzes kontrolētos pētījumos TMC278-C209 (ECHO) un TMC278-C215 (THRIVE)) 55,7% pētāmo pacientu bija vismaz viena nevēlama blakusparādība (skatīt 5.1. apakšpunktu). Biežāk ziņotās vismaz mērenas intensitātes nevēlamās blakusparādības (NBP) ($\geq 2\%$) bija depresija (4,1%), galvassāpes (3,5%), bezmiegs (3,5%), izsitumi (2,3%) un sāpes vēderā (2,0%). Par biežākajām būtiskajām, ar zāļu lietošanu saistītajām NBP ziņoja 7 (1,0%) pacientu, kas saņēma rīlpivirīnu. Vidējais iedarbības ilgums pacientiem rīlpivirīna grupā un efavirenza grupā bija attiecīgi 104,3 un 104,1 nedēļas. Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 48 ārstēšanas nedēļās.

Atsevišķas ārstēšanas laikā ar EDURANT pacientiem novērotās klīniskās laboratoriskās novirzes (3. vai 4. pakāpes), kas uzskatītas par BP, bija paaugstināts pankreātiskās amilāzes līmenis (3,8%), paaugstināts ASAT līmenis (2,3%), paaugstināts ALAT līmenis (1,6%), paaugstināts ZBL holesterīna līmenis (tukšā dūšā, 1,5%), samazināts leukocītu skaits asinīs (1,2%), paaugstināts lipāzes līmenis (0,9%), paaugstināts bilirubīna līmenis (0,7%), paaugstināts triglicerīdu līmenis (tukšā dūšā, 0,6%), pazemināts hemoglobīna līmenis (0,1%), samazināts trombocītu skaits (0,1%) un paaugstināts kopējā holesterīna līmenis (tukšā dūšā, 0,1%).

Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Blakusparādības, kas novērotas ar rīlpivirīnu ārstētiem pieaugušiem pacientiem, ir apkopotas 2. tabulā. NBP ir sarindotas pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā NBP sakārtotas to biežuma samazinājuma secībā.

2. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem, kas saņēma terapiju ar rīlpivirīnu (3. fāzes ECHO un THRIVE klīnisko pētījumu 96. nedēļas analīzes apvienotie dati) N=686		
Orgānu sistēmu klase	Biežuma grupa	Nevēlamās blakusparādības (Rīlpivirīns + PS)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	bieži	leikocītu skaita samazināšanās hemoglobīna līmeņa pazemināšanās trombocītu skaita samazināšanās
Imūnās sistēmas traucējumi	retāk	imūnās reaktivācijas sindroms

Vielmaiņas un uztures traucējumi	ļoti bieži	kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanās (tukšā dūšā) ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanās (tukšā dūšā)
	bieži	samazināta ēstgriba triglicerīdu līmeņa paaugstināšanās (tukšā dūšā)
Psihiskie traucējumi	ļoti bieži	bezmiegs
	bieži	patoloģiski sapņi depresija miega traucējumi nomākts garastāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	ļoti bieži	galvassāpes reibonis
	bieži	miegainība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	ļoti bieži	slikta dūša pankreātiskās amilāzes līmeņa paaugstināšanās
	bieži	sāpes vēderā vemšana lipāzes līmeņa paaugstināšanās diskomforts vēderā sausums mutē
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	ļoti bieži	transamināžu līmeņa paaugstināšanās
	bieži	bilirubīna līmeņa paaugstināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži	izsitumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	bieži	nogurums

PS=pamata shēma

N=pacientu skaits

Laboratoriskās novirzes

3. fāzes ECHO un THRIVE pētījumu 96. nedēļas analīzē rīlpivirīna grupā vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, kopējam holesterīnam (tukšā dūšā) bija 5 mg/dl, ABL holesterīnam (tukšā dūšā) 4 mg/dl, ZBL holesterīnam (tukšā dūšā) -1 mg/dl, un triglicerīdiem (tukšā dūšā) -7 mg/dl.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Imūnās reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas pretretrovīrusu terapijas (CART) uzsākšanas laikā var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskām vai reziduālām oportūnistiskām infekcijām. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (vecumā no 12 līdz 18 gadiem)

Pētījuma TMC278-C213 pirmā kohorta

Drošuma novērtējums ir pamatots ar 48. nedēļā apkopotiem datiem no vienas grupas, atklāta 2. fāzes pētījuma TMC278-C213 pirmajā kohortā, kurā piedalījās 36 ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstēti un ar HIV-1 inficēti pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 32 kg, un kuri saņēma rīlpivirīnu (25 mg vienu reizi dienā) kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Iedarbības ilguma mediāna bija 63,5 nedēļas. Nebija pacientu, kuri pārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību dēļ. Netika konstatētas jaunas nevēlamas blakusparādības, salīdzinot ar tām, kas novērotas pieaugušajiem.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija 1. vai 2. pakāpes. Pētījuma TMC278-C213 pirmajā kohortā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (visas pakāpes, pārsniedzot vai līdzinoties 10 %) bija galvassāpes (19,4 %), depresija (19,4 %), miegainība (13,9 %) un slikta dūša (11,1 %). Netika ziņots par 3.-4. pakāpes ASAT/ALAT testu novirzēm vai 3.-4. pakāpes transamināžu līmeņa paaugstināšanos.

Pētījuma TMC278-C213 pirmajā kohortā pusaudžiem 240. nedēļas analīzē netika atklātas jaunas bažas par drošumu.

Pediātriskā populācija (vecumā no 2 līdz 12 gadiem)

Pētījuma TMC278-C213 otrā kohorta

Vienas grupas, atklāta 2. fāzes pētījuma TMC278-C213 otrā kohorta bija izveidota, lai novērtētu atbilstoši ķermeņa masai pielāgotu rilpivirīna devu 12,5 mg, 15 mg un 25 mg vienu reizi dienā drošumu ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pacientiem (vecumā no 6 līdz 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 17 kg) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Iedarbības ilguma mediāna pacientiem 48. nedēļā veiktajā analīzē (ieskaitot pagarinājumu pēc 48. nedēļas) bija 69,5 nedēļas (diapazons no 35 līdz 218 nedēļām).

Visas nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vismaz 2 dalībniekiem, neatkarīgi no smaguma pakāpes bija samazināta ēstgriba (3/18, 16,7 %), vemšana (2/18, 11,1 %), paaugstināts ALAT līmenis (2/18, 11,1 %), paaugstināts ASAT līmenis (2/18, 11,1 %) un izsitumi (2/18, 11,1 %). Neviena pacients nepārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību dēļ. Jaunas nevēlamās blakusparādības, salīdzinot ar pieaugušajiem novērotajām, netika konstatētas.

TMC278HTX2002

Vienas grupas, atklāts 2. fāzes pētījums TMC278HTX2002 bija paredzēts rilpivirīna atbilstoši ķermeņa masai pielāgotu devu 12,5 mg, 15 mg un 25 mg vienu reizi dienā drošuma vērtēšanai pacientiem ar viroloģiski nomāktu HIV-1 infekciju (vecumā no 2 līdz 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 10 kg) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Iedarbības ilguma mediāna pacientiem 48. nedēļā veiktajā analīzē bija 48,4 nedēļas (diapazons no 47 līdz 52 nedēļām).

Visas nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vismaz 2 dalībniekiem, neatkarīgi no smaguma pakāpes bija vemšana (4/26, 15,4 %), sāpes vēderā (3/26, 11,5 %), slikta dūša (2/26, 7,7 %), paaugstināts ALAT līmenis (3/26, 11,5 %), paaugstināts ASAT līmenis (2/26, 7,7 %) un samazināta ēstgriba (2/26, 7,7 %). Neviena pacients nepārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību dēļ. Jaunas nevēlamās blakusparādības, salīdzinot ar pieaugušajiem novērotajām, netika konstatētas.

Rilpivirīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai tiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, nav pierādīta.

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti, kam vienlaicīgi ir B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa infekcija

Pacientiem, kam vienlaicīgi ir B vai C hepatīta vīrusa infekcija un kas saņem rilpivirīnu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma rilpivirīnu un kuri nebija vienlaicīgi inficēti. Šādu pašu situāciju novēroja efavirenza grupā. Rilpivirīna farmakokinētiskā iedarbība vienlaicīgi inficētiem pacientiem bija līdzīga kā pacientiem bez vienlaicīgas inficēšanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiska antidota EDURANT pārdozēšanas gadījumā nav. Pieredze cilvēkiem par rilpivirīna pārdozēšanu ir ierobežota. Iespējamie pārdozēšanas simptomi ir galvassāpes, slikta dūša, reibonis un/vai patoloģiski sapņi. Rilpivirīna pārdozēšanas ārstēšana ietver vispārējus atbalstošus pasākumus, tostarp dzīvībai svarīgo pazīmju un EKG (QT intervāla) uzraudzību, kā arī pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Turpmāk pacients jāaprūpē atbilstoši klīniskajām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra rekomendācijām, ja tādas ir pieejamas. Tā kā rilpivirīns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, maz ticams, ka ar dialīzi varēs izvadīt nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, nenukleozīdie reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AG05.

Darbības mehānisms

Rilpivirīns ir HIV-1 diarilpirimidīna NNRTI. Rilpivirīna aktivitāti pastarpina nekonkurējoša HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibīcija. Rilpivirīns nenomāc cilvēka šūnu DNS polimerāzes α , β un γ .

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Rilpivirīnam piemita iedarbība pret dabīga tipa HIV-1 laboratoriskajiem celmiem akūti inficētā T šūnu līnijā ar vidējo EC_{50} vērtību HIV-1/IIIB gadījumā 0,73 nM (0,27 ng/ml). Lai gan rilpivirīnam pierādīta ierobežota *in vitro* aktivitāte pret HIV-2 ar EC_{50} vērtībām robežās no 2 510 līdz 10 830 nM (no 920 līdz 3 970 ng/ml), kamēr klīniskie dati nav pieejami, HIV-2 infekcijas ārstēšana ar rilpivirīnu nav ieteicama.

Rilpivirīnam konstatēja arī pretvīrusu aktivitāti pret plašu HIV-1 M grupas (A, B, C, D, F, G, H apakštips) primāro izolātu loku ar EC_{50} vērtībām robežās no 0,07 līdz 1,01 nM (no 0,03 līdz 0,37 ng/ml) un O grupas primāriem izolātiem ar EC_{50} vērtībām robežās no 2,88 līdz 8,45 nM (no 1,06 līdz 3,10 ng/ml).

Rezistence

Šūnu kultūrā

Pret rilpivirīnu rezistentus celmus konstatēja visās šūnu kultūrās, sākot ar dažādas izcelsmes un apakštipu dabīgā tipa HIV-1, kā arī pret NNRTI rezistentiem HIV-1 vīrusiem. Visbiežāk novērotās radušās ar rezistenci saistītās mutācijas bija L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C un M230I.

Rilpivirīna rezistence tika noteikta kā kārtas pārmaiņa (*fold change*; FC) EC_{50} vērtībai virs bioloģiskās robežvērtības (*biological cut-off*, BCO).

Iepriekš neārstētiem pieauguši pacientiem

Rezistences analīzei izmantoja plašāku virusoloģiskas neveiksmes definīciju nekā primārai efektivitātes analīzei. 3. fāzes pētījumu 48. nedēļas apvienotā rezistences analīzē 62 (no kopumā 72) viroloģiskās neveiksmes gadījumiem rilpivirīna grupā bija dati par rezistenci pētījuma sākumā un neveiksmes laikā. Šajā analīzē ar rezistenci pret NNRTI saistītās mutācijas (RSM), kas radās vismaz divos rilpivirīna virusoloģiskās neveiksmes gadījumos, bija: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y un F227C. Pētījumos mutāciju V90I un V189I esamība pētījuma sākumā neietekmēja atbildes reakciju. Rilpivirīna terapijas laikā visbiežāk radās E138K substitūcija, bieži vien apvienojumā ar M184I substitūciju. 48. nedēļas analīzē 31 no 62 virusoloģiskās neveiksmes

gadījumiem, lietojot rilpivirīnu, bija RSM vienlaicīgi pret NNRTI un NRTI; 17 gadījumos no šī 31 gadījuma konstatēta E138K un M184I kombinācija. Visbiežāk novērotās mutācijas 48. un 96. nedēļas analīzēs bija vienādas.

Apvienotā 96. nedēļas rezistences analīzē otrajā 48 nedēļu periodā novēroja mazāku virusoloģiskās neveiksmes biežumu nekā pirmajās 48 ārstēšanas nedēļās. Laika posmā no 48. nedēļas analīzes līdz 96. nedēļas analīzei rilpivirīna un efavirenza grupā papildus radās attiecīgi 24 (3,5 %) un 14 (2,1 %) virusoloģiskās neveiksmes gadījumi. No šiem virusoloģiskās neveiksmes gadījumiem attiecīgi 9/24 un 4/14 bija pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi < 100 000 kopijas/ml.

Iepriekš neārstētām pediatrikām pētāmām personām vecumā no 12 līdz 18 gadiem

TMC278-C213 pētījuma 1. kohortas rezistences analīzē 240. nedēļā ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītas mutācijas (RSM) novēroja 46,7% (7/15) pētījuma dalībnieku ar viroloģisku neveiksmi un pēc pētījuma sākuma iegūtajiem genotipiskajiem datiem. Visām pētāmajām personām ar RSM pret rilpivirīnu bija arī vismaz 1 terapijas izraisīta RSM pret NRTI iepriekšējā laika punktā ar genotipiskiem datiem.

Iepriekš neārstētām pediatrikām pētāmām personām vecumā no 6 līdz 12 gadiem

TMC278-C213 pētījuma 2. kohortas galīgajā rezistences analīzē RSM pret rilpivirīnu tika novērotas 83,3 % (5/6) pētāmo personu, par kurām pieejami genotipēšanas dati pēc pētījuma sākuma, 2/6 pētāmām personām tās radās pirmajās 48 nedēļās un 4 pētāmām personām ar RSM pret rilpivirīnu bija arī vismaz viena terapijas izraisīta RSM pret NRTI pēdējā laika punktā pēc pētījuma sākuma, par kuru pieejami genotipēšanas dati.

Pediatrikām pētāmām personām ar viroloģisku nomākumu vecumā no 2 līdz 12 gadiem

Pētījumā TMC278HTX2002 nevienai pētāmai personai netika konstatēta viroloģiska neveiksme un netika novēroti ar terapiju saistīti rezistences gadījumi.

Nemot vērā visus pieejamos *in vitro* un *in vivo* datus par terapiju iepriekš nesaņēmušiem pētījuma dalībniekiem, rilpivirīna aktivitāti var ietekmēt šādas ar rezistenci saistītas mutācijas, ja tās ir terapijas sākumā: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I un M230L. Šīm ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītajām mutācijām jānotic EDURANT lietošana tikai terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem. Informācija par šīm ar rezistenci saistītām mutācijām iegūta no *in vivo* datiem tikai par pētījuma dalībniekiem, kuri iepriekš terapiju nav saņēmuši, tādēļ to nevar izmantot, lai paredzētu rilpivirīna aktivitāti pacientiem, kuriem, lietojot pretretrovīrusu līdzekli saturošu shēmu, bijusi virusoloģiska neveiksme.

Tāpat kā citu pretretrovīrusu līdzekļu gadījumā, lietojot EDURANT, jāvadās pēc rezistences pārbaudes rezultātiem.

Krusteniskā rezistence

Ar konkrētu vietu saistīti NNRTI mutanti vīrusi

67 HIV-1 rekombinantu laboratorijas celmu ar vienu ar rezistenci saistītu mutāciju RT pozīcijās, kas saistīta ar rezistenci pret NNRTI, panelī, kas ietvēra biežāk konstatētās substitūcijas K103N un Y181C, rilpivirīnam konstatēja pretvīrusu aktivitāti pret 64 (96 %) no šiem celmiem. Atsevišķas ar rezistenci saistītas mutācijas, kas saistītas ar jutības zudumu pret rilpivirīnu, bija K101P, Y181I un Y181V. K103N substitūcija neizraisīja jutības pret rilpivirīnu mazināšanos, bet K103N un L100I kombinācija izraisīja septiņkārtīgu jutības pret rilpivirīnu samazināšanos.

Rekombinanti klīniskie izolāti

Pret rilpivirīnu bija jutīgi (FC ≤ BCO) 62 % no 4 786 HIV-1 rekombinantiem klīniskiem izolātiem, kas bija rezistenti pret efavirenzu un/vai nevirapīnu.

Iepriekš neārstēti ar HIV-1 inficēti pieaugušie pacienti

Apvienotā 3. fāzes pētījumu (ECHO un THRIVE) 96. nedēļas rezistences analīzē 42 no 86 pacientiem ar viroloģisku neveiksmi, lietojot rilpivirīnu, radās ārstēšanas izraisīta rezistence pret rilpivirīnu

(genotipiska analīze). Šiem pacientiem tika atzīmēta šāda fenotipiska krusteniska rezistence pret citiem NNRTI: 32/42 pret etravirīnu, 30/42 pret efavirenzu un 16/42 pret nevirapīnu. 9 no 27 pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi $\leq 100\,000$ kopijas/ml un virusoloģisku neveiksmi, lietojot rilpivirīnu, radās ārstēšanas izraisīta rezistence pret rilpivirīnu (genotipiska analīze) ar šādu fenotipiskas krusteniskās rezistences biežumu: 4/9 pret etravirīnu, 3/9 pret efavirenzu un 1/9 pret nevirapīnu.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Rilpivirīna ietekmi uz QTcF intervālu, lietojot ieteicamo devu 25 mg vienu reizi dienā, vērtēja nejaušinātā, ar placebo un aktīvu līdzekli (moksifloksacīns 400 mg vienreiz dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 60 veselām pieaugušajām, veicot 13 mērījumus 24 stundu laikā līdzsvara stāvoklī. EDURANT, lietojot ieteiktajā devā - 25 mg vienu reizi dienā, nav saistīts ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz QTc.

Pētījuma terapeitiskām devām lielākas rilpivirīna devas (75 mg vienu reizi dienā un 300 mg vienu reizi dienā) veselām pieaugušajām, maksimālās vidējās laika pielāgotās (95 % augšējā ticamības robeža) QTcF intervāla atšķirības, salīdzinot ar placebo, pēc sākotnējās korekcijas bija attiecīgi 10,7 (15,3) un 23,3 (28,4) ms. Līdzsvara apstākļos lietojot 75 mg rilpivirīna vienu reizi dienā un 300 mg rilpivirīna vienu reizi dienā, vidējā C_{max} bija attiecīgi aptuveni 2,6 reizes un 6,7 reizes augstāka nekā vidējā līdzsvara C_{max} , kas novērota, lietojot ieteicamo rilpivirīna devu - 25 mg vienu reizi dienā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušo populācija

Iepriekš neārstētas pieaugušās pētāmās personas

Pierādījumi par rilpivirīna efektivitāti ir pamatoti ar 96 nedēļu datu analīzi no 2 nejaušinātiem, dubultmaskētiem, ar aktīvu līdzekli kontrolētiem 3. fāzes pētījumiem TMC278-C209 (ECHO) un TMC278-C215 (THRIVE). Pētījumiem bija vienāds plānojums, izņemot izmantoto pamata shēmu (PS). 96. nedēļas efektivitātes analīzē viroloģisko atbildes reakcijas biežumu [apstiprināta nenosakāma vīrusu slodze (< 50 HIV-1 RNS kopijas/ml)] novērtēja pacientiem, kuri saņēma 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā papildus PS, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma 600 mg efavirensa vienu reizi dienā papildus PS. Līdzīgu rilpivirīna efektivitāti novēroja katrā pētījumā, kurā pierādīts līdzvērtīgums efavirensam.

Pētījumā iesaistīja ar pretretrovīrusu līdzekļiem neārstētus ar HIV-1 inficētus pacientus, kuriem plazmas HIV-1 RNS bija $\geq 5\,000$ kopijas/ml un kuriem veica sijājošo izmeklēšanu attiecībā uz jutību pret N(t)RTI un specifisku, ar rezistenci pret NNRTI saistītu mutāciju neesamību. ECHO pētījumā PS bija fiksēta un ietvēra N(t)RTI, tenofovīra disoproksila fumarātu un emtricitabīnu. THRIVE pētījumā PS ietvēra 2 pētnieka izvēlētos N(t)RTI: tenofovīra disoproksila fumarātu un emtricitabīnu vai zidovudīnu un lamivudīnu vai abakavīru un lamivudīnu. ECHO pētījumā nejaušināšanu stratificēja pēc skrīninga vīrusu slodzes. THRIVE pētījumā nejaušināšanu stratificēja pēc skrīninga vīrusu slodzes un N(t)RTI PS.

Šī analīze ietvēra 690 pacientus no ECHO pētījuma un 678 pacientus no THRIVE pētījuma, kas bija pabeiguši 96 ārstēšanas nedēļas vai pārtraukuši dalību ātrāk.

Apvienotajā ECHO un THRIVE pētījumu analīzē demogrāfiskās un sākotnējās īpašības bija izlīdzinātas starp rilpivirīna un efavirensa grupu. 3. tabulā norādītas atlasītās sākotnējās slimības īpašības pacientiem rilpivirīna un efavirensa grupās.

3. tabula. Sākotnējais slimības raksturojums ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem ECHO un THRIVE pētījumos (apvienotā analīze)		
	ECHO un THRIVE pētījumu apvienotie dati	
	Rilpivirīns + PS N=686	Efavirenzs + PS N=682
Sākotnējais slimības raksturojums		
Sākotnējā plazmas HIV-1 RNS līmeņa mediāna (diapazons), log ₁₀ kopijas/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Sākotnējā CD4+ šūnu skaita mediāna (diapazons), x 10 ⁶ šūnas/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Procentuālais pacientu daudzums ar šādiem traucējumiem: B/C hepatīta vīrusa vienlaikus infekcija	7,3 %	9,5 %
Procentuālais pacientu daudzums, kas lieto šādas ārstēšanas pamata shēmas : tenofovīra disoproksila fumarāts un emtricitabīns zidovudīns un lamivudīns abakavīrs un lamivudīns	80,2 % 14,7 % 5,1 %	80,1 % 15,1 % 4,8 %

PS=pamata shēma

Tālāk 4. tabulā norādīti 48. un 96. nedēļas efektivitātes analīzes rezultāti ar rilpivirīnu ārstētiem pacientiem un ar efavirenzu ārstētiem pacientiem no apvienotiem ECHO un THRIVE pētījumu datiem. Atbildes reakcijas biežums (ko apstiprina ar nenosakāmu vīrusu slodzi < 50 HIV-1 RNS kopijas/ml) 96. nedēļā rilpivirīna un efavirenza grupās bija salīdzināms. Viroloģiskās neveiksmes gadījumu sastopamība 96. nedēļā rilpivirīna grupā bija lielāka nekā efavirenza grupā; taču vairums viroloģiskās neveiksmes gadījumu radās pirmajās 48 ārstēšanas nedēļās. Terapija blakusparādību dēļ 96. nedēļā efavirenza grupā bija pārtraukta biežāk nekā rilpivirīna grupā. Lielākā daļa šo pārtraukšanas gadījumu bija notikuši pirmajās 48 ārstēšanas nedēļās.

4. tabula. Viroloģiskais iznākums pieaugušiem pacientiem ECHO un THRIVE pētījumos (apvienotie 48. nedēļas (primārās) un 96. nedēļas analīzes dati; ITT-TLOVR*)						
	<i>Iznākums 48. nedēļas analīzē</i>			<i>Iznākums 96. nedēļas analīzē</i>		
	Rilpivirīns + PS N=686	Efavirenzs + PS N=682	Novērotā atšķirība (95 % TI) ±	Rilpivirīns + PS N=686	Efavirenzs + PS N=682	Novērotā atšķirība (95 % TI) ±
Reakcija (apstiprināts < 50 HIV-1 RNS kopijas/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)
Nav reakcijas						
Viroloģiska neveiksme [†]						
Kopējā	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
Nāve	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	NN	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	NN
Terapijas pārtraukšana blakusparādību (BP) dēļ	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	NN	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	NN
Terapijas pārtraukšana ar BP nesaistīta iemesla dēļ [¶]	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	NN	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	NN
Atbildreakcija apakšgrupās						
Pēc pamata shēmas NRTI						
Tenofovīrs/emtricitabīns	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)

Zidovudīns/lamivudīns	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)
Abakavīrs/lamivudīns	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)
Pēc vīrusu slodzes (kopijas/ml) pētījuma sākumā						
≤ 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)
Pēc CD4 šūnu skaita ($\times 10^6$ šūnas/l) pētījuma sākumā						
< 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)

PS=pamata shēma; TI=ticamības intervāls; N=pacientu skaits terapijas grupā; NN = nav noteikts.

* ārstēšanai paredzētie pacienti - laiks līdz viroloģiskās atbildes reakcijas zudumam.

± Pamatojoties uz normālo tuvinājumu.

§ Pacienti sasniedza viroloģisku atbildes reakciju (vīrusu slodze divos mērījumos pēc kārtas < 50 kopijas/ml) un saglabāja to līdz 48./96. nedēļai.

Paredzētā atbildes reakcijas biežuma atšķirība (95 % TI) 48. nedēļas analīzei: 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) un 96. nedēļas analīzei: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); abām p-vērtība < 0,0001 (līdzvērtīgums pie 12 % robežas) no loģistiskās regresijas modeļa, ietverot stratifikācijas faktorus un pētījumu.

† Virusoloģiska neveiksme apvienotā efektivitātes analīzē: tai skaitā pētījuma dalībnieki, kuriem vīrusa slodze atjaunojās (apstiprināta vīrusa slodze ≥ 50 kopiju/ml pēc reakcijas rašanās) un kuriem vīrusa slodze nekad nemazinājās (nav apstiprinātas vīrusa slodzes < 50 kopiju/ml, terapija tiek turpināta vai arī ir pārtraukta iedarbības neesamības vai zuduma dēļ).

‡ piemēram, nozudis novērošanas laikā, terapijas norādījumu neievērošana, piekrišanas atsaukšana.

Apvienotā ECHO un THRIVE pētījumu analīzē 96. nedēļā vidējā sākotnējā CD4+ šūnu skaita pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija +228 $\times 10^6$ šūnas/l rilpivirīna grupā un +219 $\times 10^6$ šūnas/l efavirenza grupā [aprēķinātā terapijas atšķirība (95 % TI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Apvienotās 96. nedēļas rezistences analīzes ar rezistenci un genotipu pāriem (pirms pētījuma sākuma un pēc virusoloģiskās neveiksmes) saistītie rezultāti attiecībā uz pacientiem, kam saskaņā ar protokolu tika novērota virusoloģiska neveiksme, ir parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Ar rezistenci saistītie rezultāti atkarībā no izmantotās NRTI fona shēmas (pētījumu ECHO un THRIVE apvienotie dati 96. nedēļas rezistences analīzē)				
	tenofovīrs/ emtricitabīns	zidovudīns/ lamivudīns	abakavīrs/ lamivudīns	Visi*
Pētījumā ar rilpivirīnu ārstētie pacienti				
Rezistence [#] pret emtricitabīnu/lamivudīnu % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Rezistence pret rilpivirīnu % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Ar efavirenzu ārstētie pacienti				
Rezistence pret emtricitabīnu/lamivudīnu % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Rezistence pret efavirenzu % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Pacientu skaits, kam novērota virusoloģiska neveiksme un genotipu pāri (pirms pētījuma sākuma un pēc neveiksmes), rilpivirīna pētījumā bija 71, 11 un 4, bet efavirenza pētījumā izmantojot tenofovīra/emtricitabīna, zidovudīna/lamivudīna un abakavīra/lamivudīna shēmas, šādu pacientu skaits bija attiecīgi 30, 10 un 2.

Rezistence bija definēta kā jebkādas ar rezistenci saistītas mutācijas parādīšanās vai virusoloģiska neveiksme.

Pacientiem, kas tika neveiksmīgi ārstēti ar rilpivirīnu vai kam pret rilpivirīnu attīstījās rezistence, parasti tika novērota krusteniska rezistence pret citiem reģistrētajiem NNRTI (etravirīnu, efavirenu vai nevirapīnu).

Pētījums TMC278-C204 bija nejaušināts, ar aktīvu līdzekli kontrolēts 2.b fāzes pētījums ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem, kas sastāv no 2 daļām: sākotnējā daļēji maskētā devas noteikšanas daļa [rilpivirīna devas maskētas] līdz 96 nedēļām, kam seko ilgstoša, atklātā daļa. Pētījuma atklātajā daļā pacientus, kas sākotnēji nejaušināti vienai no trīs rilpivirīna devām, ārstēja ar rilpivirīnu pa 25 mg vienu reizi dienā papildus PS, kad bija atlasīta deva 3. fāzes pētījumiem. Kontroles grupas pacienti saņēma efavirenu pa 600 mg vienreiz dienā papildus PS abās pētījuma daļās. PS ietvēra 2 pētnieka izvēlētos N(t)RTI: zidovudīnu un lamivudīnu vai tenofovīra disoproksila fumarātu un emtricitabīnu.

Pētījumā TMC278-C204 bija iekļauti 368 ar HIV-1 inficēti iepriekš neārstēti pieauguši pacienti, kam HIV-1 RNS plazmā bija $\geq 5\,000$ kopijas/ml, kas iepriekš ≤ 2 nedēļas saņēma ārstēšanu ar N(t)RTI vai proteāzes inhibitoru, kas iepriekš nebija lietojuši NNRTI un kam bija noteikta jutība pret N(t)RTI un specifisku ar rezistenci pret NNRTI saistītu mutāciju neesamība.

Pēc 96 nedēļām pacientu daļa ar < 50 HIV-1 RNS kopijām/ml, kas saņēma rilpivirīnu pa 25 mg ($N=93$), salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma efavirenu ($N=89$), bija attiecīgi 76 % un 71 %. Sākotnējā CD4+ skaita vidējais palielinājums bija 146×10^6 šūnas/l pacientiem, kuri saņēma rilpivirīnu pa 25 mg, un 160×10^6 šūnas/l pacientiem, kuri saņēma efavirenu.

No pacientiem, kuriem 96. nedēļā bija atbildes reakcija, 74 % pacientu, kuri saņēma rilpivirīnu, 240. nedēļā aizvien bija nenosakāma vīrusu slodze (< 50 HIV-1 RNS kopijas/ml), salīdzinot ar 81 % pacientu, kuri saņēma efavirenu. 240. nedēļas analīzē bažas par drošumu neradās.

Pediatriskā populācija

Iepriekš neārstētas pediatriskas pētāmās personas vecumā no 12 līdz 18 gadiem

Rilpivirīna farmakokinētika, drošums, panesamība un efektivitāte, lietojot 25 mg vienu reizi dienā kombinācijā ar pētnieka izvēlētu PS, kas satur divus NRTI, tika izvērtēti vienas grupas, atklātā 2. fāzes pētījuma TMC278-C213 pirmajā kohortā, kurā piedalījās ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstēti un ar HIV-1 inficēti pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 32 kg. Analīzē tika iekļauti 36 pacienti, kuri bija pabeiguši vismaz 48 nedēļu ārstēšanu vai pārtrauca to ātrāk.

36 pacientu vecuma mediāna bija 14,5 gadi (robežās: no 12 līdz 17 gadiem) un 55,6 % bija sievietes, 88,9 % bija melnādainie un 11,1 % bija aziāti. HIV-1 RNS koncentrācijas mediāna plazmā pētījuma sākumā bija $4,8 \log_{10}$ kopijas/ml, bet CD4+ šūnu skaita mediāna pētījuma sākumā bija 414×10^6 šūnas/l (robežās: no 25 līdz 983×10^6 šūnas/l).

6. tabulā ir apkopoti pētījuma TMC278-C213 pirmās kohortas viroloģiskā iznākuma rezultāti 48. un 240. nedēļā. Sešas pētāmās personas dalību pārtrauca viroloģiskas neveiksmes dēļ līdz 48. nedēļai, bet 3 pētāmās personas dalību pārtrauca pēc 48. nedēļas. Viena pētāmā persona pārtrauca dalību nevēlamas blakusparādības dēļ 48. nedēļā, bet citas pētāmās personas saskaņā ar 240. nedēļas analīzi dalību nevēlamu blakusparādību dēļ nepārtrauca.

6. tabula. Viroloģiskais iznākums pētījuma TMC278-C213 pirmajā kohortā – 48. nedēļas un 240. nedēļas analīze; ITT-TLOVR*		
	48. nedēļa N=36	240. nedēļa N=32
Atbildes reakcija (apstiprināts < 50 HIV-1 RNA kopijas/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)

Nav reakcijas		
Viroloģiskā neveiksme [±]		
Kopā	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 ⁺ šūnu skaita palielināšanās (vidējais)	201,2 x 10 ⁶ šūnas/l	113,6 x 10 ⁶ šūnas/l

N=pacientu skaits terapijas grupā.

* ārstēšanai paredzētie pacienti - laiks līdz viroloģiskās atbildes reakcijas zudumam.

§ Pētāmās personas sasniedza viroloģisku atbildes reakciju (vīrusu slodze divos mērījumos pēc kārtas < 50 kopijas/ml) un saglabāja to līdz 48. nedēļai un 240. nedēļai.

± Viroloģiskā neveiksme efektivitātes analīzēs: ietver pacientus, kuriem vīrusu slodze atjaunojās (apstiprinātā vīrusu slodze ≥ 50 kopijas/ml pēc reakcijas rašanās) un kuriem vīrusu slodze nekad nemazinājās (nav apstiprinātas vīrusu slodzes < 50 kopijas/ml, terapija tiek turpināta vai arī ir pārtraukta iedarbības neesamības vai zuduma dēļ).

Iepriekš neārstētas pediatrikās pētāmās personas vecumā no 6 līdz 12 gadiem

Atbilstoši ķermeņa masai koriģētu rilpivirīna 12,5 mg, 15 mg un 25 mg devu vienu reizi dienā farmakokinētika, drošums, panesamība un efektivitāte kombinācijā ar pētnieka izvēlētu PS, kas ietver divus NRTI, tika vērtēta vienas grupas, atklāta 2. fāzes pētījuma TMC278-C213 otrajā kohortā iepriekš ar pretretrovīrusu līdzekļiem neārstētām pediatrikām pētāmām personām ar HIV-1 infekciju vecumā no 6 līdz 12 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 17 kg. 48. nedēļas analīzē bija iekļautas 18 pētāmās personas, 17 (94,4 %) pētāmās personas pabeidza 48 nedēļu terapijas periodu un 1 (5,6 %) pētāmā persona pārtrauca dalību pētījumā agrīni, jo tika sasniegts viroloģiskais mērķa kritērijs. 18 pētāmām personām vecuma mediāna bija 9,0 gadi (diapazons no 6 līdz 11 gadiem), un ķermeņa masas mediāna pētījuma sākumā bija 25 kg (diapazons no 17 līdz 51 kg). 88,9 % bija melnās rases pārstāvji, 38,9 % bija sievietes. Pētījuma sākumā noteiktās vīrusa slodzes plazmā mediāna bija 55 400 (diapazons 567-149 000) kopijas/ml, un absolūtā CD4⁺ šūnu skaita mediāna pētījuma sākumā bija 432,5 × 10⁶ šūnas/l (diapazons 12-2068 × 10⁶ šūnas/l).

Tādu pētāmo personu skaits, kurām 48. nedēļā HIV-1 RNS bija <50 kopijas/ml, bija 13/18 (72,2 %), bet 3/18 (16,7 %) pētāmām personām HIV-1 RNS 48. nedēļā bija ≥50 kopijas/ml. Divām pētāmām personām nebija datu par vīrusa slodzi 48. nedēļā, bet tās turpināja dalību pētījumā. Pēc 48. nedēļas vīrusa slodze šīm 2 pētāmajām personām bija < 50 kopijas/ml. CD4⁺ šūnu skaita pieauguma mediāna 48. nedēļā no pētījuma sākuma bija 220 × 10⁶ šūnas/l (diapazons no -520 līdz 635 x 10⁶ šūnām/l) 48. nedēļā.

Pediatrikās pētāmās personas ar viroloģisku nomākumu vecumā no 2 līdz 12 gadiem

Atbilstoši ķermeņa masai koriģētu rilpivirīna 12,5 mg, 15 mg un 25 mg devu farmakokinētika, drošums, panesamība un efektivitāte kombinācijā ar pētnieka izvēlētu PS tika vērtēta vienas grupas, atklātā 2. fāzes pētījumā TMC278HTX2002 pediatrikām pētāmām personām ar viroloģiski nomāktu HIV-1 infekciju vecumā no 2 līdz 12 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 10 kg. Visi dalībnieki pabeidza 48 nedēļas ilgu terapiju.

26 pētāmām personām vecuma mediāna bija 9,9 gadi, 61,5 % bija vīrieši, 50 % bija melnās rases pārstāvji, 26,9 % bija aziāti un 23,1 % bija baltās rases pārstāvji. Ķermeņa masas mediāna pētījuma sākumā bija 28,1 kg (diapazons no 16 līdz 60 kg). HIV-1 vīrusa slodze plazmā pētījuma sākumā nebija nosakāma (< 50 kopijas/ml) 25 (96,2 %) pētāmām personām, un 1 (3,8 %) pētāmai personai vīrusa slodze plazmā pētījuma sākumā bija ≥50 kopijas/ml (125 kopijas/ml). CD4⁺ šūnu absolūtā skaita mediāna bija 881,5 × 10⁶ šūnas/l (diapazons no 458 līdz 1327 x 10⁶ šūnām/l).

Visām 26 ar rilpivirīnu (kombinācijā ar PS) ārstētajām pētāmām personām 48. nedēļā bija viroloģisks nomākums (vīrusa slodze plazmā < 50 kopijas/ml). CD4⁺ šūnu skaita izmaiņu mediāna 48. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija - 27,5 × 10⁶ šūnas/l (diapazons no -275 līdz 279 x 10⁶ šūnām/l).

Grūtniecība

Rilpivirīnu kombinācijā ar pamata shēmu vērtēja klīniskajā pētījumā 19 grūtniecēm otrā un trešā trimestra laikā un pēcdzemdību periodā. Farmakokinētikas dati parādīja, ka rilpivirīna kopējā iedarbība (AUC) pretretrovīrusu shēmas ietvaros grūtniecības laikā bija par apmēram 30% mazāka nekā pēcdzemdību periodā (6-12 nedēļas). Viroloģiskā atbildes reakcija tika būtībā saglabāta visu pētījuma laiku: no 12 pētāmajām personām, kuras pabeidza pētījumu, 10 pētāmajām personām pētījuma beigās bija vērojama vīrusu supresija; abām pārējām pētāmajām personām vīrusa slodzes pieaugums tika novērots tikai pēcdzemdību periodā, vismaz 1 pētāmajai personai iespējamas suboptimālas līdzestības dēļ. Vīrusu transmisija no mātes bērnam nenotika nevienam no 10 zīdaiņiem, kuri piedzima pētījumu pabeigušajām mātēm, kurām bija pieejama informācija par HIV statusu. Rilpivirīna panesamība grūtniecības un pēcdzemdību perioda laikā bija laba. Jaunas drošuma atrades, papildus ar HIV-1 inficētajiem pieaugušajiem zināmajam rilpivirīna drošuma profilam, netika konstatētas (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Rilpivirīna farmakokinētiskās īpašības ir vērtētas, iesaistot veselus pieaugušus brīvprātīgos un pretretrovīrusu zāles nesaņēmušus viroloģiski nomāktus un ar HIV-1 inficētus ≥ 6 gadus vecus pacientus, kuru ķermeņa masa ir ≥ 16 kg. Ar HIV-1 inficētu pacientu organismā rilpivirīna iedarbības intensitāte kopumā ir bijusi vājāka nekā veselu brīvprātīgo organismā.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas maksimālā rilpivirīna koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 4 – 5 stundu laikā. EDURANT absolūtā biopieejamība nav zināma.

Uztura ietekme uz uzsūkšanos

Rilpivirīna iedarbība bija par aptuveni 40 % mazāka, ja EDURANT lietoja tukšā dūšā, salīdzinot ar lietošanu normālas kalorāžas maltītes (533 kcal) vai trekņas, daudz kaloriju saturošas maltītes laikā (928 kcal). Lietojot EDURANT kopā tikai ar olbaltumiem bagātu uzturdzērienu, iedarbība bija par 50 % mazāka, nekā lietojot maltītes laikā. Optimālas uzsūkšanās nodrošināšanai EDURANT **jālieto maltītes laikā**. EDURANT lietošana tukšā dūšā vai tikai kopā ar uzturdzērienu var samazināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā, kas var mazināt EDURANT terapeitisko iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

In vitro aptuveni 99,7 % rilpivirīna saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīnu. Rilpivirīna izkliede citos nodalījumos, nevis plazmā (piemēram, cerebrospinalajā šķidrumā, dzimumorgānu sekrētos) cilvēkiem nav vērtēta.

Biotransformācija

In vitro eksperimenti liecina, ka rilpivirīns galvenokārt tiek pakļauts oksidatīvam metabolismam, ko mediē citohroma P450 (CYP) 3A sistēma.

Eliminācija

Rilpivirīna terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 45 stundas. Pēc ^{14}C -rilpivirīna vienreizējas devas perorālas lietošanas izkārnījumos un urīnā var konstatēt attiecīgi 85 % un 6,1 % radioaktivitātes. Izkārnījumos konstatētais nemainītais rilpivirīns bija vidēji 25 % no lietotās devas. Urīnā konstatēja tikai nelielu daudzumu nemainīta rilpivirīna (< 1 % devas).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Pediātriskā populācija

Rilpivirīna farmakokinētika ar pretretrovīrusu līdzekļiem neārstētiem pediātriskiem pacientiem vai pediātriskiem 6 līdz < 18 gadus veciem pacientiem ar viroloģiski nomāktu HIV-1 infekciju vecumā no 6 līdz 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 16 kg, kuri saņem rilpivirīnu pēc atbilstoši ķermeņa masai koriģētās ieteicamās shēmas bija līdzīga vai izteiktāka (t.i., AUC ir par 39 % lielāks, pamatojoties uz farmakokinētiskās modelēšanas datiem) nekā iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem.

Rilpivirīna farmakokinētika pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 6 gadiem vai tiem, kas sver mazāk par 16 kg, nav specifiski novērtēta.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīze ar HIV inficētiem pacientiem liecināja, ka rilpivirīna farmakokinētika novērtētā vecuma cilvēkiem (18 – 78 gadi) neatšķiras. Tikai trīs pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki. Gados vecākiem cilvēkiem EDURANT devas pielāgošana nav nepieciešama. EDURANT šai populācijai jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dzimums

Klīniski nozīmīgas rilpivirīna farmakokinētikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm nav novērotas.

Rase

Rilpivirīna populācijas farmakokinētikas analīze ar HIV inficētiem pacientiem liecināja, ka rasei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz rilpivirīna iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Rilpivirīns galvenokārt tiek metabolizēts un izvadīts caur aknām. Pētījumā, kurā salīdzināja 8 pacientus ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ar 8 līdzīgiem kontroles grupas cilvēkiem un 8 pacientus ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ar 8 līdzīgiem kontroles grupas cilvēkiem, rilpivirīna iedarbība pēc vairāku devu lietošanas pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija par 47 % lielāka, bet pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem par 5 % lielāka. Tomēr nevar izslēgt, ka mērenu aknu darbības traucējumu gadījumā var nozīmīgi pastiprināties farmakoloģiski aktīvā, nesaistītā rilpivirīna iedarbība.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama devas pielāgošana, bet jāievēro piesardzība. EDURANT nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Tādēļ EDURANT nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa infekcija

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa vienlaicīga infekcija neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz rilpivirīna iedarbību.

Nieru darbības traucējumi

Rilpivirīna farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju. Rilpivirīna izdalīšanās caur nierēm ir neliela. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā EDURANT jālieto piesardzīgi, jo var palielināties tā koncentrācija plazmā zāļu uzsūkšanās, izkļedes un/vai nieru darbības traucējumu izraisītu metabolisma pārmaiņu dēļ. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā EDURANT kombinācijā ar spēcīgu CYP3A inhibitoru drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno risku. Rilpivirīns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, tādēļ maz ticams, ka to varēs nozīmīgā daudzumā izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Pēc 25 mg rilpivirīna lietošanas vienu reizi dienā pretretrovīrusu shēmas ietvaros kopējā rilpivirīna kopējā iedarbība bija mazāka (līdzīga 2. un 3. trimestrī) nekā pēcdzemdību periodā (skatīt 7. tabulu). Nesaistītā (t.i., aktīvā) rilpivirīna farmakokinētisko parametru samazināšanās grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu, bija mazāk izteikta nekā kopējam rilpivirīnam.

Sievietēm, kuras 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā saņēma grūtniecības 2. trimestrī, kopējā rilpivirīna vidējās no dažādām personām iegūtās C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 21 %, 29 % un 35 % mazākas nekā pēcdzemdību periodā; grūtniecības 3. trimestrī C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 20 %, 31 % un 42 % mazākas nekā pēcdzemdību periodā.

7. tabula. Kopējā rilpivirīna farmakokinētikas rezultāti pēc 25 mg rilpivirīna lietošanas vienu reizi dienā pretretrovīrusu shēmas ietvaros grūtniecības 2. trimestra, 3. trimestra un pēcdzemdību perioda laikā			
Kopējā rilpivirīna farmakokinētika (vidējā vērtība ± SN, t_{max} : mediāna [intervāls])	Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=11)	Grūtniecības 2. trimestris (n=15)	Grūtniecības 3. trimestris (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas devas toksicitāte

Grauzējiem tika novērota aknu toksicitāte, kas bija saistīta ar aknu enzīmu inducēšanu. Suņiem tika novērota holestāzei līdzīga ietekme.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par nozīmīgu toksisku ietekmi uz embriju vai augli vai par ietekmi uz reproduktīvo funkciju. Lietojot rilpivirīnu žurkām un trušiem, teratogēnisku ietekmi nekonstatēja. Iedarbība (atbilstoši AUC) pie līmeņa, kas nerada nelabvēlīgu ietekmi uz embriju-augli (*No Observed Adverse Effects Levels* (NOAELs)) žurkām un trušiem bija attiecīgi 15 un 70 reizu lielāka nekā iedarbība cilvēkiem (vecums vismaz 12 gadu un ķermeņa masa lielāka par 32 kg), lietojot ieteikto devu pa 25 mg vienu reizi dienā.

Kancerogēnēze un mutagēnēze

Rilpivirīna kancerogēnās īpašības vērtēja, lietojot to iekšķīgi pelēm un žurkām līdz 104 nedēļām ilgi. Lietojot mazākās kancerogenitātes pētījumos pārbaudītās devas, rilpivirīna sistēmiskā iedarbība (atbilstoši AUC) bija vairāk nekā 12 reizu (pelēm) un vairāk nekā 1,4 reizes (žurkām) lielāka nekā iedarbība, kas sagaidāma cilvēkiem, lietojot 25 mg devu vienu reizi dienā. Žurkām ar zālēm saistītus jaunveidojumus nekonstatēja. Pelēm rilpivirīnam konstatēja pozitīvu rezultātu attiecībā uz hepatocelulāriem jaunveidojumiem gan tēviņiem, gan mātītēm. Pelēm novērotās hepatocelulārās atrades var būt specifiskas grauzējiem.

Rilpivirīnam bija negatīvs rezultāts metaboliskās aktivācijas sistēmas klātbūtnē un bez tās *in vitro* Eimsa reversās mutācijas testā un *in vitro* klastogenitātes peļu limfomas testā. *In vivo* kodoliņu testā pelēm rilpivirīns neizraisīja hromosomu bojājumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Povidons K30 (E1201)
Polisorbāts 20
Silicizēta mikrokristāliska celuloze (E460)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze 2910 6 mPa.s (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3000
Triacetīns (E1518)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

75 ml augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar polipropilēna (PP) bērniem neatveramu aizdari un piekausētu hermētisku pārklājumu. Katrā kastītē ir viena pudele ar 30 tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/11/736/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 28. novembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 22. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EDURANT 2,5 mg disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra disperģējamā tablete satur rilpivirīna hidrohlorīdu, kas atbilst 2,5 mg rilpivirīna (*rilpivirinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra disperģējamā tablete satur 5,51 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Disperģējamās tabletes

Balta vai gandrīz balta, apaļa 6,5 mm liela tablete ar iespaidumu “TMC” vienā pusē un “PED” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

EDURANT kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem paredzēts lietošanai 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pediatriem pacientiem vecumā no diviem līdz < 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 14 kg līdz < 25 kg bez zināmām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret nukleotīdu tipa reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) grupas zālēm un ar vīrusu slodzi $\leq 100\,000$ HIV-1 RNS kopiju/ml (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Lietojot EDURANT, jāvadās pēc genotipa noteiktās rezistences pārbaūžu rezultātiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk ārstam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā EDURANT deva pediatriem pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem tiek noteikta atbilstoši ķermeņa masai (skatīt 1. tabulu). EDURANT 2,5 mg disperģējamās tabletes drīkst dot tikai tiem pediatriem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 14 kg, bet ne vairāk kā 25 kg.

EDURANT ir jādisperģē ūdenī un jālieto maltītes laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

1. tabula. EDURANT ieteicamā deva pediatriem pacientiem

Ķermeņa masa	Deva (vienu reizi dienā maltītes laikā)
No 14 kg līdz 20 kg (neieskaitot)	12,5 mg vienu reizi dienā (piecas 2,5 mg disperģējamās tabletes)
No 20 kg līdz 25 kg (neieskaitot)	15 mg vienu reizi dienā (sešas 2,5 mg disperģējamās tabletes)

Apvalkotās tabletes

EDURANT ir pieejams arī kā EDURANT 25 mg tabletes. EDURANT 25 mg apvalkotās tabletes drīkst dot pediatriem un pieaugušiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg. Tika

novērota 1 x 25 mg apvalkotās tabletes un 10 x 2,5 mg disperģējamo tablešu biopieejamības atšķirība, tādēļ tās nav savstarpēji aizstājamas.

Izlaista deva

Ja pacients izlaiž EDURANT devu 12 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika, pacientam šīs zāles jāieņem kopā ar maltīti, tiklīdz iespējams, un jāatsāk parastā devu lietošanas shēma. Ja pacients izlaiž EDURANT devu ilgāk nekā 12 stundas, viņš nedrīkst lietot izlaisto devu, bet viņam jāatsāk zāļu lietošana pēc ierastās shēmas.

Ja 4 stundu laikā pēc šo zāļu lietošanas pacientam rodas vemšana, maltītes laikā jāieņem vēl viena EDURANT deva. Ja vemšana rodas vairāk nekā 4 stundas pēc šo zāļu lietošanas, pacientam EDURANT deva jālieto nākamajā regulāri ieplānotajā laikā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

EDURANT galvenokārt ir pētīts pacientiem, kam bijusi normāla nieru darbība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem rilpivirīna deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā rilpivirīns jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā rilpivirīnu kombinācijā ar spēcīgu CYP3A inhibitoru (piemēram, ar ritonavīru pastiprinātu HIV proteāzes inhibitoru) drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ārstēšana ar rilpivirīnu izraisīja agrīnu un nelielu kreatinīna vidējās koncentrācijas paaugstināšanos serumā, tomēr laika gaitā šis paaugstinājums saglabājās stabilā līmenī un netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Informācija par EDURANT lietošanu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B smaguma pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir ierobežota. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem EDURANT devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem EDURANT jālieto, ievērojot piesardzību. EDURANT nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Tādēļ EDURANT nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

EDURANT drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā tika novērota mazāka rilpivirīna kopējā iedarbība, tādēļ ir rūpīgi jākontrolē vīrusa slodze. Pretējā gadījumā var lemt par citas ART shēmas uzsākšanu (skatīt 4.4., 4.6., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

EDURANT disperģējamās tabletes **ir jādisperģē ūdenī un jālieto maltītes laikā** (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacients nedrīkst sakost EDURANT disperģējamās tabletes vai norīt tās nedisperģētā veidā. Lai atvieglotu lietošanu, disperģēto maisījumu var atšķaidīt ar turpmāk minētajiem dzērieniem vai šķidru ēdienu: ūdeni, pienu, apelsīnu sulu vai ābolu biezeni. Jāievēro šādi norādījumi:

- ielieciet tabletes glāzē, pievienojiet 5 ml (1 tējkaroti) istabas temperatūras ūdens. Nesasmalciniet tabletes;
- uzmanīgi pagroziet glāzi, lai disperģētu tabletes. Maisījums kļūs duļķains;
- nekavējoties izlietojiet visu sagatavoto zāļu daudzumu vai, lai atvieglotu lietošanu, pievienojiet vēl 5 ml (1 tējkaroti) pirms izmantošanas līdz istabas temperatūrai sasildīta ūdens, piena,

- apelsīnu sulas vai ābolu biezeņa. Pagroziet glāzi un nekavējoties izlietojiet visas zāles. Ja nepieciešams, izmantojiet karoti;
- raugieties, lai tiktu lietota visa deva un zāles nepaliktu glāzē, ja nepieciešams, pievienojiet vēl 5 ml (1 tējkaroti) ūdens, tā paša dzēriena (piena, apelsīnu sulas) vai ābolu biezeņa, pagroziet glāzi un nekavējoties izdzeriet.

Pacientam zāļu deva jālieto nekavējoties. Ja tā netiek lietota uzreiz, maisījums ir jāiznīcina un jāpagatavo jauna zāļu deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

EDURANT nedrīkst lietot vienlaicīgi ar turpmāk minētajām zālēm, jo var nozīmīgi samazināties rilpivirīna koncentrācija plazmā (CYP3A enzīma inducēšanas vai kuņģa pH palielināšanās dēļ), un tas var izraisīt EDURANT terapeitiskās iedarbības zudumu (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- pretkrampju līdzekļi karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- pretmikobaktēriju līdzekļi: rifampicīns, rifapentīns;
- protonu sūkņa inhibitori, piemēram, omeprazols, esomeprazols, lansoprazols, pantoprazols, rabeprazols;
- sistēmiski lietots glikokortikoīds deksametazons, izņemot vienreizējas tā devas;
- divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparāti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Virusoloģiska neveiksme un rezistences rašanās

Pacientiem, kuriem bijusi virusoloģiska neveiksme jebkāda veida citas antiretrovirālas terapijas laikā, EDURANT darbība nav tikusi pētīta. Ar rezistenci pret rilpivirīnu saistīto mutāciju sarakstu, kas sniegts 5.1. apakšpunktā, var izmantot EDURANT lietošanas noteikšanai tikai terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem.

3. fāzes klīnisko pētījumu TMC278-C209 (ECHO) un TMC278-C215 (THRIVE) ar pieaugušajiem apvienotajā 96 nedēļu efektivitātes analizē rilpivirīna terapiju saņēmušiem pacientiem, kuriem vīrusa slodze pētījuma sākumā bija > 100 000 HIV-1 RNS kopiju/ml, virusoloģiskas neveiksmes risks bija lielāks (18,2 %, lietojot rilpivirīnu, salīdzinājumā ar 7,9 %, lietojot efavirenu) nekā pacientiem, kuriem vīrusa slodze pētījuma sākumā bija ≤ 100 000 RNS kopiju/ml (5,7 %, lietojot rilpivirīnu, salīdzinājumā ar 3,6 %, lietojot efavirenu). Lielāku virusoloģiskas neveiksmes risku rilpivirīna grupas pacientiem šajos pētījumos novēroja pirmajās 48 nedēļās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem vīrusa slodze pētījuma sākumā bija > 100 000 HIV-1 RNS kopiju/ml un bija virusoloģiska neveiksme, biežāk radās terapijas izraisīta rezistence pret nenuklozīdo reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) grupas līdzekļiem. Pacientiem, kuriem rilpivirīna terapijas gadījumā bija virusoloģiska neveiksme, ar lamivudīnu/emtricitabīnu saistīta rezistence radās biežāk nekā efavirena lietotājiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā TMC278-C213 atrades pusaudžiem un pediatriem kopumā atbilda šiem datiem. Pētījumā TMC278HTX2002 viroloģiskas neveiksmes gadījumi netika novēroti (sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā).

Vienīgi pacienti, kuri, domājams, rūpīgi ievēros antiretrovīrusu terapiju, jāārstē ar rilpivirīnu, jo suboptimāla līdzestība var izraisīt rezistences rašanos un ārstēšanas iespēju zudumu nākotnē.

Tāpat kā citu pretretrovīrusu līdzekļu gadījumā arī rilpivirīna lietošana jānoteic, pamatojoties uz rezistences noteikšanas rezultātiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sirds un asinsvadu sistēma

Supraterapeutiskās devās (pa 75 un 300 mg vienu reizi dienā) rilpivirīna lietošana bija saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā (EKG) (skatīt 4.5., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). EDURANT lietošana ieteiktā devā 25 mg vienu reizi dienā nav saistīta ar klīniski būtisku ietekmi uz QTc. Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt *torsade de pointes*, EDURANT jālieto, ievērojot piesardzību.

Imūnās reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu CART uzsākšanas laikā var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskiem patogēniem un izraisīt nopietnus klīniskus traucējumus vai simptomu pastiprināšanos. Parasti šādas reakcijas novērotas pirmajās nedēļās vai mēnešos pēc CART uzsākšanas. Atbilstoši piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts retinīts, ģeneralizētas un/vai lokālas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* izraisīta pneimonija. Jānovērtē visi iekaisuma simptomi un nepieciešamības gadījumā jāsāk ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Grūtniecība

EDURANT grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku. Grūtniecības laikā lietojot 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā, novēroja mazāku rilpivirīna kopējo iedarbību. 3. fāzes pētījumos mazāka rilpivirīna kopējā iedarbība līdzīga tai, ko novēroja grūtniecības laikā, bija saistīta ar palielinātu viroloģiskās neveiksmes risku, tādēļ rūpīgi jākontrolē vīrusa slodze (skatīt 4.6., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pretējā gadījumā var lemt par citas ART shēmas uzsākšanu.

Svarīga informācija par kādu no EDURANT sastāvdaļām

EDURANT satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas ietekmē rilpivirīna iedarbību

Rilpivirīnu metabolizē galvenokārt citohroms P450 (CYP)3A. Zāles, kas var inducēt vai inhibēt CYP3A, var ietekmēt rilpivirīna klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ir novērots, ka, lietojot vienlaicīgi rilpivirīnu un zāles, kas inducē CYP3A, pazeminās rilpivirīna koncentrācija plazmā, kas var samazināt rilpivirīna terapeitisko efektu.

Ir novērots, ka, lietojot vienlaicīgi rilpivirīnu un zāles, kas inhibē CYP3A, paaugstinās rilpivirīna koncentrācija plazmā.

Lietojot vienlaicīgi rilpivirīnu un zāles, kas palielina kuņģa pH, var samazināties rilpivirīna koncentrācija plazmā, kas var samazināt EDURANT terapeitisko efektu.

Zāles, kuras ietekmē rilpivirīna lietošana

Rilpivirīns ieteicamajā devā klīniski nozīmīgi neietekmē CYP enzīmu metabolizēto zāļu iedarbību. Rilpivirīns *in vitro* inhibē P-glikoproteīnu (IK₅₀ ir 9,2 μM). Klīniskā pētījumā rilpivirīns nozīmīgi neietekmēja digoksīna farmakokinētiku. Tomēr nevar pilnībā izslēgt, ka rilpivirīns var pastiprināt citu zāļu, ko transportē P-glikoproteīns un kas ir jutīgākas pret P-gp inhibēšanu zarnās, piemēram, dabigatrāna eteksilāta, iedarbību.

Rilpivirīns *in vitro* inhibē transportsistēmu MATE-2K ar IK₅₀ < 2,7 nM. Šī atklājuma klīniskā nozīme pašlaik nav zināma.

Apstiprinātas un teorētiskas mijiedarbības ar atsevišķiem pretretrovīrusu un ne-pretretrovīrusu līdzekļiem ir norādītas 2. tabulā.

Mijiedarbību tabula

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

2. tabulā ir norādīta mijiedarbība starp rilpivirīnu un vienlaicīgi lietotajām zālēm (palielinājums apzīmēts ar “↑”, samazinājums - ar “↓”, izmaiņu neesamība - ar “↔”, nav piemērojams kā “NP” un ticamības intervāls kā “TI”).

2. tabula. MIJIEDARBĪBA UN IETEIKUMI PAR DEVĀM, LIETOJOT KOPĀ AR CITĀM ZĀLĒM		
Zāles pēc terapeitiskās jomas	Mijiedarbība Ģeometriskā vidējā pārmaiņa (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
Pretretrovīrusu līdzekļi		
<i>HIV NRTI/N/tjRTI</i>		
Didanozīns* [#] 400 mg vienu reizi dienā	didanozīna AUC ↑ 12 % didanozīna C _{min} NP didanozīna C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↔ rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Didanozīns jālieto vismaz divas stundas pirms vai vismaz četras stundas pēc rilpivirīna.
Tenofovīra disoproksils* [#] 245 mg vienu reizi dienā	tenofovīra AUC ↑ 23 % tenofovīra C _{min} ↑ 24 % tenofovīra C _{max} ↑ 19 % rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↔ rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Citi NRTI (abakavīrs, emtricitabīns, lamivudīns, stavudīns un zidovudīns)	Nav pētīta. Klīniski būtiska zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>HIV NNRTI</i>		
NNRTI (delavirdīns, efavirenzs, etravirīns, nevirapīns)	Nav pētīta.	Rilpivirīnu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar citiem NNRTI.
<i>HIV PI – kopā ar mazu ritonavīra devu</i>		
Darunavīrs/ritonavīrs* [#] 800/100 mg vienu reizi dienā	darunavīra AUC ↔ darunavīra C _{min} ↓ 11 % darunavīra C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↑ 130 % rilpivirīna C _{min} ↑ 178 % rilpivirīna C _{max} ↑ 79 % (CYP3A enzīmu inhibēšana)	Lietojot rilpivirīnu vienlaicīgi ar ritonavīra un PI kombinētiem līdzekļiem, var palielināties rilpivirīna koncentrācija plazmā, taču devas pielāgošana nav nepieciešama.
Lopinavīrs/ritonavīrs (mīksta gela kapsula)* [#] 400/100 mg divas reizes dienā.	lopinavīra AUC ↔ lopinavīra C _{min} ↓ 11 % lopinavīra C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↑ 52 % rilpivirīna C _{min} ↑ 74 % rilpivirīna C _{max} ↑ 29 % (CYP3A enzīmu inhibēšana)	
Citi kombinēti PI (atazanavīrs/ritonavīrs, fosamprenavīrs/ritonavīrs, sahinavīrs/ritonavīrs, tipranavīrs/ritonavīrs)	Nav pētīta.	

<i>HIV PI – bez mazas ritonavīra devas vienlaicīgas lietošanas</i>		
Nekombinēti PI (atazanavīrs, fosamprenavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs)	Nav pētīta. Sagaidāma rilpivirīna kopējās iedarbības palielināšanās. (CYP3A enzīmu inhibēšana)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>CCR5 antagonisti</i>		
Maraviroks	Nav pētīta. Klīniski būtiska zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>HIV Integrāzes ķēdes pārvietošanas inhibitori</i>		
Raltegravīrs*	raltegravīra AUC ↑ 9 % raltegravīra C _{min} ↑ 27 % raltegravīra C _{max} ↑ 10 % rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↔ rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Citi pretvīrusu līdzekļi		
Ribavīrīns	Nav pētīta. Klīniski būtiska zāļu mijiedarbība nav sagaidāma.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Simeprevīrs*	simeprevīra AUC ↔ simeprevīra C _{min} ↔ simeprevīra C _{max} ↑ 10 % rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↑ 25 % rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
CITI LĪDZEKĻI		
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns Okskarbazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Nav pētīta. Sagaidāma nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (CYP3A enzīmu inducēšana)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar šiem pretkrampju līdzekļiem, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
AZOLU GRUPAS PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
Ketokonazols*# 400 mg vienu reizi dienā	ketokonazola AUC ↓ 24 % ketokonazola C _{min} ↓ 66 % ketokonazola C _{max} ↔ (CYP3A inducēšana, jo pētījumā izmantota liela rilpivirīna deva) rilpivirīna AUC ↑ 49 % rilpivirīna C _{min} ↑ 76 % rilpivirīna C _{max} ↑ 30 % (CYP3A enzīmu inhibīcija)	Lietojot rilpivirīnu ieteicamajās devās vienu reizi dienā vienlaicīgi ar ketokonazolu, devas pielāgošana nav nepieciešama.
Flukonazols Itrakonazols Posakonazols Vorikonazols	Nav pētīta. EDURANT lietošana vienlaicīgi ar azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem var izraisīt rilpivirīna koncentrācijas palielināšanos plazmā. (CYP3A enzīmu inhibīcija)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
Rifampicīns* [#] 600 mg vienu reizi dienā	rifampicīna AUC ↔ rifampicīna C _{min} NP rifampicīna C _{max} ↔ 25-deacetil-rifampicīna AUC ↓ 9 % 25-deacetil-rifampicīna C _{min} ↔ NP 25-deacetil-rifampicīna C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↓ 80 % rilpivirīna C _{min} ↓ 89 % rilpivirīna C _{max} ↓ 69 % (CYP3A enzīmu inducēšana)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar rifampicīnu, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Rifapentīns	Nav pētīta. Sagaidāma nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (CYP3A enzīmu inducēšana)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar rifapentīnu, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
MAKROLĪDU GRUPAS ANTIBIOTIKAS		
Klaritromicīns Eritromicīns	Nav pētīta. Sagaidāma palielināta rilpivirīna kopējā iedarbība. (CYP3A enzīmu inhibīcija)	Ja iespējams, jāapsver alternatīvu līdzekļu, piemēram, azitromicīna, lietošana.
GLIKOKORTIKOĪDI		
Deksametazons (sistēmiski, izņemot vienreizējas devas)	Nav pētīta. Sagaidāma no devas lieluma atkarīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (CYP3A enzīmu inducēšana)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar sistēmiski ievadītu deksametonu (izņemot vienreizējas devas veidā), jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāapsver alternatīvi līdzekļi, īpaši ilgstošai lietošanai.
PROTONSŪKŅA INHIBITORI		
Omeprazols* [#] 20 mg vienu reizi dienā	omeprazola AUC ↓ 14 % omeprazola C _{min} NP omeprazola C _{max} ↓ 14 % rilpivirīna AUC ↓ 40 % rilpivirīna C _{min} ↓ 33 % rilpivirīna C _{max} ↓ 40 % (absorbcijas mazināšanās, jo palielinās kuņģa pH)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar protonu sūkņa inhibitoriem, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Lansoprazols Rabeprazols Pantoprazols Esomeprazols	Nav pētīta. Sagaidāma nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (absorbcijas mazināšanās, jo palielinās kuņģa pH)	
H ₂ -RECEPTORU ANTAGONISTI		
Famotidīns* [#] 40 mg vienreizēja deva lietota 12 stundas pirms rilpivirīna	rilpivirīna AUC ↓ 9 % rilpivirīna C _{min} NP rilpivirīna C _{max} ↔	Rilpivirīns kombinācijā ar H ₂ -receptoru antagonistiem jālieto, ievērojot īpašu piesardzību. Drīkst lietot tikai tādu H ₂ -receptora inhibitoru, kas jālieto tikai vienu reizi dienā. Stingri jāievēro zāļu lietošanas režīms, kad H ₂ -receptora antagonists tiek lietots vismaz 12 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc rilpivirīna.
Famotidīns* [#] 40 mg vienreizēja deva lietota 2 stundas pirms rilpivirīna	rilpivirīna AUC ↓ 76 % rilpivirīna C _{min} NP rilpivirīna C _{max} ↓ 85 % (absorbcijas mazināšanās, jo palielinās kuņģa pH)	

Famotidīns* [#] 40 mg vienreizēja deva lietota 4 stundas pēc rilpivirīna	rilpivirīna AUC ↑ 13 % rilpivirīna C _{min} NP rilpivirīna C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidīns Nizatidīns Ranitidīns	Nav pētīta. (absorbcijas mazināšanās, jo palielināts kuņģa pH)	
ANTACĪDI		
Antacīdi (piemēram, alumīnija vai magnija hidroksīds, kalcija karbonāts)	Nav pētīta. Sagaidāma nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (absorbcijas mazināšanās, jo palielināts kuņģa pH)	Rilpivirīns kombinācijā ar antacīdiem jālieto, ievērojot īpašu piesardzību. Antacīdus drīkst lietot tikai vai nu vismaz 2 stundas pirms, vai vismaz 4 stundas pēc rilpivirīna.
NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons* 60 - 100 mg vienu reizi dienā, individuāli noteikta deva	R(-) metadona AUC ↓ 16 % R(-) metadona C _{min} ↓ 22 % R(-) metadona C _{max} ↓ 14 % rilpivirīna AUC ↔* rilpivirīna C _{min} ↔* rilpivirīna C _{max} ↔* * pamatojoties uz vēsturiskas kontrolgrupas datiem	Sākot lietot metadonu vienlaicīgi ar rilpivirīnu, deva nav jāpielāgo. Tomēr ieteicams veikt klīnisku uzraudzību, jo dažiem pacientiem var būt jāpielāgo metadona balstdeva.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns*	digoksīna AUC ↔ digoksīna C _{min} NP digoksīna C _{max} ↔	Deva nav jāpielāgo.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatrāna eteksilāts	Nav pētīta. Nevar izslēgt dabigatrāna koncentrācijas palielināšanās plazmā risku. (zarnu P-gp inhibīcija)	Rilpivirīna un dabigatrāna eteksilāta kombinācija jālieto, ievērojot piesardzību.
PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
Metformīns* Viena 850 mg deva	metformīna AUC ↔ metformīna C _{min} NV metformīna C _{max} ↔	Deva nav jāpielāgo.
ĀRSTNIECĪBAS AUGU LĪDZEKĻI		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nav pētīta. Sagaidāma nozīmīga rilpivirīna koncentrācijas samazināšanās plazmā. (CYP3A enzīmu inducēšana)	Rilpivirīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar divšķautņu asinszāli saturošiem preparātiem, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt rilpivirīna terapeitiskā efekta zudumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Paracetamols* [#] 500 mg vienreizēja deva	paracetamola AUC ↔ paracetamola C _{min} NP paracetamola C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↑ 26 % rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols* 0,035 mg vienu reizi dienā Noretindrons* 1 mg vienu reizi dienā	etinilestradiola AUC ↔ etinilestradiola C _{min} ↔ etinilestradiola C _{max} ↑ 17 % noretindrona AUC ↔ noretindrona C _{min} ↔ noretindrona C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↔* rilpivirīna C _{min} ↔* rilpivirīna C _{max} ↔* * pamatojoties uz vēsturiskas kontrolgrupas datiem	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI		
Atorvastatīns*# 40 mg vienu reizi dienā	atorvastatīna AUC ↔ atorvastatīna C _{min} ↓ 15 % atorvastatīna C _{max} ↑ 35 % rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↔ rilpivirīna C _{max} ↓ 9 %	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
5. TIPA FOSFODIESTERĀZES (FDE-5) INHIBITORI		
Sildenafilīns*# 50 mg vienreizēja deva	sildenafilīna AUC ↔ sildenafilīna C _{min} NP sildenafilīna C _{max} ↔ rilpivirīna AUC ↔ rilpivirīna C _{min} ↔ rilpivirīna C _{max} ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Vardenafilis Tadalafilis	Nav pētīta.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

* Mijiedarbība starp rilpivirīnu un šīm zālēm novērtēta klīniskā pētījumā. Visas citas norādītās zāļu mijiedarbības ir paredzētas.

Šis mijiedarbības pētījums veikts, lietojot lielāku devu par rilpivirīna ieteicamajām devām, novērtējot maksimālo ietekmi uz vienlaicīgi lietotajām zālēm. Ieteikumi par devām ir piemērojami rilpivirīna ieteicamajai devai vienu reizi dienā.

† Šis mijiedarbības pētījums veikts, lietojot lielāku devu par rilpivirīna ieteicamajām devām.

QT intervālu pagarināšanas zāles

Informācija par iespējamu farmakodinamisku mijiedarbību starp rilpivirīnu un zālēm, kas pagarina QTc intervālu EKG, ir ierobežota. Pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem pierādīts, ka par terapeitiskām lielākās rilpivirīna devas (75 mg vienu reizi dienā un 300 mg vienu reizi dienā) pagarina QTc intervālu EKG (skatīt 5.1. apakšpunktu). EDURANT vienlaicīgi ar zālēm, kuras rada *Torsade de Pointes* risku, jālieto piesardzīgi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Vidējs datu apjoms par sievietēm grūtniecības laikā (no 300-1000 grūtniecības iznākumu) neliecina par rilpivirīna radītu malformāciju vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Grūtniecības laikā tika novērota mazāka rilpivirīna kopējā iedarbība, tādēļ rūpīgi jākontrolē vīrusa slodze.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja nepieciešams, var apsvērt rilpivirīna lietošanu grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai rīlpivirīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Rīlpivirīns izdalās žurku pienā. Ņemot vērā blakusparādību iespējamību ar krūti barotiem zīdaiņiem, mātēm jānorāda nebarot bērnu ar krūti, ja viņas lieto rīlpivirīnu.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdāim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Informācija par rīlpivirīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejama. Pētījumos ar dzīvniekiem klīniski nozīmīgu ietekmi uz fertilitāti nenovēroja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

EDURANT neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažiem pacientiem EDURANT lietošanas laikā ziņots par noguruma, reiboņa un miegainības rašanos, un tas jāievēro, novērtējot pacientu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Klīniskās izstrādes programmas laikā (1368 pacienti 3. fāzes kontrolētos pētījumos TMC278-C209 (ECHO) un TMC278-C215 (THRIVE)) 55,7% pētāmo pacientu bija vismaz viena nevēlama blakusparādība (skatīt 5.1. apakšpunktu). Biežāk ziņotās vismaz mērenas intensitātes nevēlamās blakusparādības (NBP) ($\geq 2\%$) bija depresija (4,1%), galvassāpes (3,5%), bezmiegs (3,5%), izsitumi (2,3%) un sāpes vēderā (2,0%). Par biežākajām būtiskajām, ar zāļu lietošanu saistītajām NBP ziņoja 7 (1,0%) pacientu, kas saņēma rīlpivirīnu. Vidējais iedarbības ilgums pacientiem rīlpivirīna grupā un efavirenza grupā bija attiecīgi 104,3 un 104,1 nedēļas. Lielākā daļa blakusparādību radās pirmajās 48 ārstēšanas nedēļās.

Atsevišķas ārstēšanas laikā ar EDURANT pacientiem novērotās klīniskās laboratoriskās novirzes (3. vai 4. pakāpes), kas uzskatītas par BP, bija paaugstināts pankreātiskās amilāzes līmenis (3,8%), paaugstināts ASAT līmenis (2,3%), paaugstināts ALAT līmenis (1,6%), paaugstināts ZBL holesterīna līmenis (tukšā dūšā, 1,5%), samazināts leukocītu skaits asinīs (1,2%), paaugstināts lipāzes līmenis (0,9%), paaugstināts bilirubīna līmenis (0,7%), paaugstināts triglicerīdu līmenis (tukšā dūšā, 0,6%), pazemināts hemoglobīna līmenis (0,1%), samazināts trombocītu skaits (0,1%) un paaugstināts kopējā holesterīna līmenis (tukšā dūšā, 0,1%).

Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Blakusparādības, kas novērotas ar rīlpivirīnu ārstētiem pieaugušiem pacientiem, ir apkopotas 3. tabulā. NBP ir sarindotas pēc orgānu sistēmām un sastopamības biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā NBP sakārtotas to biežuma samazinājuma secībā.

3. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem, kas saņēma terapiju ar rīlpivirīnu (3. fāzes ECHO un THRIVE klīnisko pētījumu 96. nedēļas analīzes apvienotie dati) N=686		
Orgānu sistēmu klase	Biežuma grupa	Nevēlamās blakusparādības (Rīlpivirīns + PS)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	bieži	leikocītu skaita samazināšanās hemoglobīna līmeņa pazemināšanās trombocītu skaita samazināšanās
Imūnās sistēmas traucējumi	retāk	imūnās reaktivācijas sindroms

Vielmaiņas un uztures traucējumi	ļoti bieži	kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanās (tukšā dūšā) ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanās (tukšā dūšā)
	bieži	samazināta ēstgriba triglicerīdu līmeņa paaugstināšanās (tukšā dūšā)
Psihiskie traucējumi	ļoti bieži	bezmiegs
	bieži	patoloģiski sapņi depresija miega traucējumi nomākts garastāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	ļoti bieži	galvassāpes reibonis
	bieži	miegainība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	ļoti bieži	slikta dūša pankreātiskās amilāzes līmeņa paaugstināšanās
	bieži	sāpes vēderā vemšana līpāzes līmeņa paaugstināšanās diskomforts vēderā sausums mutē
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	ļoti bieži	transamināžu līmeņa paaugstināšanās
	bieži	bilirubīna līmeņa paaugstināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži	izsitumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	bieži	nogurums

PS=pamata shēma

N=pacientu skaits

Laboratoriskās novirzes

3. fāzes ECHO un THRIVE pētījumu 96. nedēļas analīzē rīlpivirīna grupā vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, kopējam holesterīnam (tukšā dūšā) bija 5 mg/dl, ABL holesterīnam (tukšā dūšā) 4 mg/dl, ZBL holesterīnam (tukšā dūšā) -1 mg/dl, un triglicerīdiem (tukšā dūšā) -7 mg/dl.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Imūnās reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas pretretrovīrusu terapijas (CART) uzsākšanas laikā var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskām vai reziduālām oportūnistiskām infekcijām. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija (vecumā no 12 līdz 18 gadiem)

Pētījuma TMC278-C213 pirmā kohorta

Drošuma novērtējums ir pamatots ar 48. nedēļā apkopotiem datiem no vienas grupas, atklāta 2. fāzes pētījuma TMC278-C213 pirmajā kohortā, kurā piedalījās 36 ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstēti un ar HIV-1 inficēti pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 32 kg, un kuri saņēma rīlpivirīnu (25 mg vienu reizi dienā) kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Iedarbības ilguma mediāna bija 63,5 nedēļas. Nebija pacientu, kuri pārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību dēļ. Netika konstatētas jaunas nevēlamas blakusparādības, salīdzinot ar tām, kas novērotas pieaugušajiem.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija 1. vai 2. pakāpes. Pētījuma TMC278-C213 pirmajā kohortā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (visas pakāpes, pārsniedzot vai līdzinoties 10 %) bija galvassāpes (19,4 %), depresija (19,4 %), miegainība (13,9 %) un slikta dūša (11,1 %). Netika ziņots par 3.-4. pakāpes ASAT/ALAT testu novirzēm vai 3.-4. pakāpes transamināžu līmeņa paaugstināšanos.

Pētījuma TMC278-C213 pirmajā kohortā pusaudžiem 240. nedēļas analīzē netika atklātas jaunas bažas par drošumu.

Pediatriskā populācija (vecumā no 2 līdz 12 gadiem)

Pētījuma TMC278-C213 otrā kohorta

Vienas grupas, atklāta 2. fāzes pētījuma TMC278-C213 otrā kohorta bija izveidota, lai novērtētu atbilstoši ķermeņa masai pielāgotu rilpivirīna devu 12,5 mg, 15 mg un 25 mg vienu reizi dienā drošumu ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pacientiem (vecumā no 6 līdz 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 17 kg) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Iedarbības ilguma mediāna pacientiem 48. nedēļā veiktajā analīzē (ieskaitot pagarinājumu pēc 48. nedēļas) bija 69,5 nedēļas (diapazons no 35 līdz 218 nedēļām).

Visas nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vismaz 2 dalībniekiem, neatkarīgi no smaguma pakāpes bija samazināta ēstgriba (3/18, 16,7 %), vemšana (2/18, 11,1 %), paaugstināts ALAT līmenis (2/18, 11,1 %), paaugstināts ASAT līmenis (2/18, 11,1 %) un izsitumi (2/18, 11,1 %). Neviena pacients nepārtrauca ārstēšanu nevēlamo blakusparādību dēļ. Jaunas nevēlamās blakusparādības, salīdzinot ar pieaugušajiem novērotajām, netika konstatētas.

TMC278HTX2002

Vienas grupas, atklāts 2. fāzes pētījums TMC278HTX2002 bija paredzēts rilpivirīna atbilstoši ķermeņa masai pielāgotu devu 12,5 mg, 15 mg un 25 mg vienu reizi dienā drošuma vērtēšanai pacientiem ar viroloģiski nomāktu HIV-1 infekciju (vecumā no 2 līdz 12 gadiem un ar ķermeņa masu vismaz 10 kg) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Iedarbības ilguma mediāna pacientiem 48. nedēļā veiktajā analīzē bija 48,4 nedēļas (diapazons no 47 līdz 52 nedēļām).

Visas nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vismaz 2 dalībniekiem, neatkarīgi no smaguma pakāpes bija vemšana (4/26, 15,4 %), sāpes vēderā (3/26, 11,5 %), slikta dūša (2/26, 7,7 %), paaugstināts ALAT līmenis (3/26, 11,5 %), paaugstināts ASAT līmenis (2/26, 7,7 %) un samazināta ēstgriba (2/26, 7,7 %). Neviena pacients nepārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību dēļ. Jaunas nevēlamās blakusparādības, salīdzinot ar pieaugušajiem novērotajām, netika konstatētas.

Rilpivirīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai tiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, nav pierādīta.

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti, kam vienlaicīgi ir B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa infekcija

Pacientiem, kam vienlaicīgi ir B vai C hepatīta vīrusa infekcija un kas saņem rilpivirīnu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma rilpivirīnu un kuri nebija vienlaicīgi inficēti. Šādu pašu situāciju novēroja efavirenza grupā. Rilpivirīna farmakokinētiskā iedarbība vienlaicīgi inficētiem pacientiem bija līdzīga kā pacientiem bez vienlaicīgas inficēšanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiska antidota EDURANT pārdozēšanas gadījumā nav. Pieredze cilvēkiem par rilpivirīna pārdozēšanu ir ierobežota. Iespējamie pārdozēšanas simptomi ir galvassāpes, slikta dūša, reibonis un/vai patoloģiski sapņi. Rilpivirīna pārdozēšanas ārstēšana ietver vispārējus atbalstošus pasākumus, tostarp dzīvībai svarīgo pazīmju un EKG (QT intervāla) uzraudzību, kā arī pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Turpmāk pacients jāaprūpē atbilstoši klīniskajām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra rekomendācijām, ja tādas ir pieejamas. Tā kā rilpivirīns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, maz ticams, ka ar dialīzi varēs izvadīt nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, nenukleozīdie reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AG05.

Darbības mehānisms

Rilpivirīns ir HIV-1 diarilpirimidīna NNRTI. Rilpivirīna aktivitāti pastarpina nekonkurējoša HIV-1 reversās transkriptāzes (RT) inhibīcija. Rilpivirīns nenomāc cilvēka šūnu DNS polimerāzes α , β un γ .

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Rilpivirīnam piemita iedarbība pret dabīga tipa HIV-1 laboratoriskajiem celmiem akūti inficētā T šūnu līnijā ar vidējo EC_{50} vērtību HIV-1/IIIB gadījumā 0,73 nM (0,27 ng/ml). Lai gan rilpivirīnam pierādīta ierobežota *in vitro* aktivitāte pret HIV-2 ar EC_{50} vērtībām robežās no 2 510 līdz 10 830 nM (no 920 līdz 3 970 ng/ml), kamēr klīniskie dati nav pieejami, HIV-2 infekcijas ārstēšana ar rilpivirīnu nav ieteicama.

Rilpivirīnam konstatēja arī pretvīrusu aktivitāti pret plašu HIV-1 M grupas (A, B, C, D, F, G, H apakštips) primāro izolātu loku ar EC_{50} vērtībām robežās no 0,07 līdz 1,01 nM (no 0,03 līdz 0,37 ng/ml) un O grupas primāriem izolātiem ar EC_{50} vērtībām robežās no 2,88 līdz 8,45 nM (no 1,06 līdz 3,10 ng/ml).

Rezistence

Šūnu kultūrā

Pret rilpivirīnu rezistentus celmus konstatēja visās šūnu kultūrās, sākot ar dažādas izcelsmes un apakštipu dabīgā tipa HIV-1, kā arī pret NNRTI rezistentiem HIV-1 vīrusiem. Visbiežāk novērotās radušās ar rezistenci saistītās mutācijas bija L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C un M230I.

Rilpivirīna rezistence tika noteikta kā kārtas pārmaiņa (*fold change*; FC) EC_{50} vērtībai virs bioloģiskās robežvērtības (*biological cut-off*, BCO).

Iepriekš neārstētiem pieauguši pacientiem

Rezistences analīzei izmantoja plašāku virusoloģiskas neveiksmes definīciju nekā primārai efektivitātes analīzei. 3. fāzes pētījumu 48. nedēļas apvienotā rezistences analīzē 62 (no kopumā 72) viroloģiskās neveiksmes gadījumiem rilpivirīna grupā bija dati par rezistenci pētījuma sākumā un neveiksmes laikā. Šajā analīzē ar rezistenci pret NNRTI saistītās mutācijas (RSM), kas radās vismaz divos rilpivirīna virusoloģiskās neveiksmes gadījumos, bija: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y un F227C. Pētījumos mutāciju V90I un V189I esamība pētījuma sākumā neietekmēja atbildes reakciju. Rilpivirīna terapijas laikā visbiežāk radās E138K substitūcija, bieži vien apvienojumā ar M184I substitūciju. 48. nedēļas analīzē 31 no 62 virusoloģiskās neveiksmes

gadījumiem, lietojot rilpivirīnu, bija RSM vienlaicīgi pret NNRTI un NRTI; 17 gadījumos no šī 31 gadījuma konstatēta E138K un M184I kombinācija. Visbiežāk novērotās mutācijas 48. un 96. nedēļas analīzēs bija vienādas.

Apvienotā 96. nedēļas rezistences analīzē otrajā 48 nedēļu periodā novēroja mazāku virusoloģiskās neveiksmes biežumu nekā pirmajās 48 ārstēšanas nedēļās. Laika posmā no 48. nedēļas analīzes līdz 96. nedēļas analīzei rilpivirīna un efavirenza grupā papildus radās attiecīgi 24 (3,5 %) un 14 (2,1 %) virusoloģiskās neveiksmes gadījumi. No šiem virusoloģiskās neveiksmes gadījumiem attiecīgi 9/24 un 4/14 bija pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi < 100 000 kopijas/ml.

Iepriekš neārstētām pediatrikām pētāmām personām vecumā no 12 līdz 18 gadiem

TMC278-C213 pētījuma 1. kohortas rezistences analīzē 240. nedēļā ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītas mutācijas (RSM) novēroja 46,7% (7/15) pētījuma dalībnieku ar viroloģisku neveiksmi un pēc pētījuma sākuma iegūtajiem genotipiskajiem datiem. Visām pētāmajām personām ar RSM pret rilpivirīnu bija arī vismaz 1 terapijas izraisīta RSM pret NRTI iepriekšējā laika punktā ar genotipiskiem datiem.

Iepriekš neārstētām pediatrikām pētāmām personām vecumā no 6 līdz 12 gadiem

TMC278-C213 pētījuma 2. kohortas galīgajā rezistences analīzē RSM pret rilpivirīnu tika novērotas 83,3 % (5/6) pētāmo personu, par kurām pieejami genotipēšanas dati pēc pētījuma sākuma, 2/6 pētāmām personām tās radās pirmajās 48 nedēļās un 4 pētāmām personām ar RSM pret rilpivirīnu bija arī vismaz viena terapijas izraisīta RSM pret NRTI pēdējā laika punktā pēc pētījuma sākuma, par kuru pieejami genotipēšanas dati.

Pediatrikām pētāmām personām ar viroloģisku nomākumu vecumā no 2 līdz 12 gadiem

Pētījumā TMC278HTX2002 nevienai pētāmai personai netika konstatēta viroloģiska neveiksme un netika novēroti ar terapiju saistīti rezistences gadījumi.

Nemot vērā visus pieejamos *in vitro* un *in vivo* datus par terapiju iepriekš nesaņēmušiem pētījuma dalībniekiem, rilpivirīna aktivitāti var ietekmēt šādas ar rezistenci saistītas mutācijas, ja tās ir terapijas sākumā: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I un M230L. Šīm ar rezistenci pret rilpivirīnu saistītajām mutācijām jānoteic EDURANT lietošana tikai terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem. Informācija par šīm ar rezistenci saistītajām mutācijām iegūta no *in vivo* datiem tikai par pētījuma dalībniekiem, kuri iepriekš terapiju nav saņēmuši, tādēļ to nevar izmantot, lai paredzētu rilpivirīna aktivitāti pacientiem, kuriem, lietojot pretretrovīrusu līdzekli saturošu shēmu, bijusi virusoloģiska neveiksme.

Tāpat kā citu pretretrovīrusu līdzekļu gadījumā, lietojot EDURANT, jāvadās pēc rezistences pārbaudes rezultātiem.

Krusteniskā rezistence

Ar konkrētu vietu saistīti NNRTI mutanti vīrusi

67 HIV-1 rekombinantu laboratorijas celmu ar vienu ar rezistenci saistītu mutāciju RT pozīcijās, kas saistīta ar rezistenci pret NNRTI, panelī, kas ietvēra biežāk konstatētās substitūcijas K103N un Y181C, rilpivirīnam konstatēja pretvīrusu aktivitāti pret 64 (96 %) no šiem celmiem. Atsevišķas ar rezistenci saistītas mutācijas, kas saistītas ar jutības zudumu pret rilpivirīnu, bija K101P, Y181I un Y181V. K103N substitūcija neizraisīja jutības pret rilpivirīnu mazināšanos, bet K103N un L100I kombinācija izraisīja septiņkārtīgu jutības pret rilpivirīnu samazināšanos.

Rekombinanti klīniskie izolāti

Pret rilpivirīnu bija jutīgi (FC ≤ BCO) 62 % no 4 786 HIV-1 rekombinantiem klīniskiem izolātiem, kas bija rezistenti pret efavirenzu un/vai nevirapīnu.

Iepriekš neārstēti ar HIV-1 inficēti pieaugušie pacienti

Apvienotā 3. fāzes pētījumu (ECHO un THRIVE) 96. nedēļas rezistences analīzē 42 no 86 pacientiem ar viroloģisku neveiksmi, lietojot rilpivirīnu, radās ārstēšanas izraisīta rezistence pret rilpivirīnu

(genotipiska analīze). Šiem pacientiem tika atzīmēta šāda fenotipiska krusteniska rezistence pret citiem NNRTI: 32/42 pret etravirīnu, 30/42 pret efavirenzu un 16/42 pret nevirapīnu. 9 no 27 pacientiem ar sākotnējo vīrusu slodzi $\leq 100\,000$ kopijas/ml un viroloģisku neveiksmi, lietojot rilpivirīnu, radās ārstēšanas izraisīta rezistence pret rilpivirīnu (genotipiska analīze) ar šādu fenotipiskas krusteniskās rezistences biežumu: 4/9 pret etravirīnu, 3/9 pret efavirenzu un 1/9 pret nevirapīnu.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Rilpivirīna ietekmi uz QTcF intervālu, lietojot ieteicamo devu 25 mg vienu reizi dienā, vērtēja nejaušinātā, ar placebo un aktīvu līdzekli (moksifloksacīns 400 mg vienreiz dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 60 veseliem pieaugušajiem, veicot 13 mērījumus 24 stundu laikā līdzsvara stāvoklī. EDURANT, lietojot ieteiktajā devā - 25 mg vienu reizi dienā, nav saistīts ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz QTc.

Pētot par terapeitiskām devām lielākas rilpivirīna devas (75 mg vienu reizi dienā un 300 mg vienu reizi dienā) veseliem pieaugušajiem, maksimālās vidējās laika pielāgotās (95 % augšējā ticamības robeža) QTcF intervāla atšķirības, salīdzinot ar placebo, pēc sākotnējās korekcijas bija attiecīgi 10,7 (15,3) un 23,3 (28,4) ms. Līdzsvara apstākļos lietojot 75 mg rilpivirīna vienu reizi dienā un 300 mg rilpivirīna vienu reizi dienā, vidējā C_{max} bija attiecīgi aptuveni 2,6 reizes un 6,7 reizes augstāka nekā vidējā līdzsvara C_{max} , kas novērota, lietojot ieteicamo rilpivirīna devu - 25 mg vienu reizi dienā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušo populācija

Iepriekš neārstētas pieaugušas pētāmās personas

Pierādījumi par rilpivirīna efektivitāti ir pamatoti ar 96 nedēļu datu analīzi no 2 nejaušinātiem, dubultmaskētiem, ar aktīvu līdzekli kontrolētiem 3. fāzes pētījumiem TMC278-C209 (ECHO) un TMC278-C215 (THRIVE). Pētījumiem bija vienāds plānojums, izņemot izmantoto pamata shēmu (PS). 96. nedēļas efektivitātes analīzē viroloģisko atbildes reakcijas biežumu [apstiprināta nenosakāma vīrusu slodze (< 50 HIV-1 RNS kopijas/ml)] novērtēja pacientiem, kuri saņēma 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā papildus PS, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma 600 mg efavirenza vienu reizi dienā papildus PS. Līdzīgu rilpivirīna efektivitāti novēroja katrā pētījumā, kurā pierādīts līdzvērtīgums efavirenzam.

Pētījumā iesaistīja ar pretretrovīrusu līdzekļiem neārstētus ar HIV-1 inficētus pacientus, kuriem plazmas HIV-1 RNS bija $\geq 5\,000$ kopijas/ml un kuriem veica sijājošo izmeklēšanu attiecībā uz jutību pret N(t)RTI un specifisku, ar rezistenci pret NNRTI saistītu mutāciju neesamību. ECHO pētījumā PS bija fiksēta un ietvēra N(t)RTI, tenofovīra disoproksila fumarātu un emtricitabīnu. THRIVE pētījumā PS ietvēra 2 pētnieka izvēlētos N(t)RTI: tenofovīra disoproksila fumarātu un emtricitabīnu vai zidovudīnu un lamivudīnu vai abakavīru un lamivudīnu. ECHO pētījumā nejaušināšanu stratificēja pēc skrīninga vīrusu slodzes. THRIVE pētījumā nejaušināšanu stratificēja pēc skrīninga vīrusu slodzes un N(t)RTI PS.

Šī analīze ietvēra 690 pacientus no ECHO pētījuma un 678 pacientus no THRIVE pētījuma, kas bija pabeiguši 96 ārstēšanas nedēļas vai pārtraukuši dalību ātrāk.

Apvienotajā ECHO un THRIVE pētījumu analīzē demogrāfiskās un sākotnējās īpašības bija izlīdzinātas starp rilpivirīna un efavirenza grupu. 4. tabulā norādītas atlasītās sākotnējās slimības īpašības pacientiem rilpivirīna un efavirenza grupās.

4. tabula. Sākotnējais slimības raksturojums ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem ECHO un THRIVE pētījumos (apvienotā analīze)		
	ECHO un THRIVE pētījumu apvienotie dati	
	Rilpivirīns + PS N=686	Efavirenzs + PS N=682
Sākotnējais slimības raksturojums		
Sākotnējā plazmas HIV-1 RNS līmeņa mediāna (diapazons), log ₁₀ kopijas/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Sākotnējā CD4+ šūnu skaita mediāna (diapazons), x 10 ⁶ šūnas/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Procentuālais pacientu daudzums ar šādiem traucējumiem: B/C hepatīta vīrusa vienlaikus infekcija	7,3 %	9,5 %
Procentuālais pacientu daudzums, kas lieto šādas ārstēšanas pamata shēmas : tenofovīra disoproksila fumarāts un emtricitabīns zidovudīns un lamivudīns abakavīrs un lamivudīns	80,2 % 14,7 % 5,1 %	80,1 % 15,1 % 4,8 %

PS=pamata shēma

Tālāk 5. tabulā norādīti 48. un 96. nedēļas efektivitātes analīzes rezultāti ar rilpivirīnu ārstētiem pacientiem un ar efavirenzu ārstētiem pacientiem no apvienotiem ECHO un THRIVE pētījumu datiem. Atbildes reakcijas biežums (ko apstiprina ar nenosakāmu vīrusu slodzi < 50 HIV-1 RNS kopijas/ml) 96. nedēļā rilpivirīna un efavirenza grupās bija salīdzināms. Viroloģiskās neveiksmes gadījumu sastopamība 96. nedēļā rilpivirīna grupā bija lielāka nekā efavirenza grupā; taču vairums viroloģiskās neveiksmes gadījumu radās pirmajās 48 ārstēšanas nedēļās. Terapija blakusparādību dēļ 96. nedēļā efavirenza grupā bija pārtraukta biežāk nekā rilpivirīna grupā. Lielākā daļa šo pārtraukšanas gadījumu bija notikuši pirmajās 48 ārstēšanas nedēļās.

5. tabula. Viroloģiskais iznākums pieaugušiem pacientiem ECHO un THRIVE pētījumos (apvienotie 48. nedēļas (primārās) un 96. nedēļas analīzes dati; ITT-TLOVR*)						
	Iznākums 48. nedēļas analīzē			Iznākums 96. nedēļas analīzē		
	Rilpivirīns + PS N=686	Efavirenzs + PS N=682	Novērotā atšķirība (95 % TI) ±	Rilpivirīns + PS N=686	Efavirenzs + PS N=682	Novērotā atšķirība (95 % TI) ±
Reakcija (apstiprināts < 50 HIV-1 RNS kopijas/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)
Nav reakcijas						
Viroloģiska neveiksme [†]						
Kopējā	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
Nāve	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	NN	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	NN
Terapijas pārtraukšana blakusparādību (BP) dēļ	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	NN	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	NN
Terapijas pārtraukšana ar BP nesaistīta iemesla dēļ [¶]	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	NN	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	NN
Atbildreakcija apakšgrupās						
Pēc pamata shēmas NRTI						
Tenofovīrs/emtricitabīns	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)

Zidovudīns/lamivudīns	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)
Abakavīrs/lamivudīns	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)
Pēc vīrusu slodzes (kopijas/ml) pētījuma sākumā						
≤ 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)
Pēc CD4 šūnu skaita (x 10⁶ šūnas/l) pētījuma sākumā						
< 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)

PS=pamata shēma; TI=ticamības intervāls; N=pacientu skaits terapijas grupā; NN = nav noteikts.

* ārstēšanai paredzētie pacienti - laiks līdz viroloģiskās atbildes reakcijas zudumam.

± Pamatojoties uz normālo tuvinājumu.

§ Pacienti sasniedza viroloģisku atbildes reakciju (vīrusu slodze divos mērījumos pēc kārtas < 50 kopijas/ml) un saglabāja to līdz 48./96. nedēļai.

Paredzētā atbildes reakcijas biežuma atšķirība (95 % TI) 48. nedēļas analīzei: 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) un 96. nedēļas analīzei: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); abām p-vērtība < 0,0001 (līdzvērtīgums pie 12 % robežas) no loģistiskās regresijas modeļa, ietverot stratifikācijas faktorus un pētījumu.

† Virusoloģiska neveiksme apvienotā efektivitātes analīzē: tai skaitā pētījuma dalībnieki, kuriem vīrusa slodze atjaunojās (apstiprināta vīrusa slodze ≥ 50 kopiju/ml pēc reakcijas rašanās) un kuriem vīrusa slodze nekad nemazinājās (nav apstiprinātas vīrusa slodzes < 50 kopiju/ml, terapija tiek turpināta vai arī ir pārtraukta iedarbības neesamības vai zuduma dēļ).

‡ piemēram, nozudis novērošanas laikā, terapijas norādījumu neievērošana, piekrišanas atsaukšana.

Apvienotā ECHO un THRIVE pētījumu analīzē 96. nedēļā vidējā sākotnējā CD4+ šūnu skaita pārmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija +228 x 10⁶ šūnas/l rilpivirīna grupā un +219 x 10⁶ šūnas/l efavirenza grupā [aprēķinātā terapijas atšķirība (95 % TI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Apvienotās 96. nedēļas rezistences analīzes ar rezistenci un genotipu pāriem (pirms pētījuma sākuma un pēc virusoloģiskās neveiksmes) saistītie rezultāti attiecībā uz pacientiem, kam saskaņā ar protokolu tika novērota virusoloģiska neveiksme, ir parādīti 6. tabulā.

6. tabula. Ar rezistenci saistītie rezultāti atkarībā no izmantotās NRTI fona shēmas (pētījumu ECHO un THRIVE apvienotie dati 96. nedēļas rezistences analīzē)				
	tenofovīrs/ emtricitabīns	zidovudīns/ lamivudīns	abakavīrs/ lamivudīns	Visi*
Pētījumā ar rilpivirīnu ārstētie pacienti				
Rezistence [#] pret emtricitabīnu/lamivudīnu % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Rezistence pret rilpivirīnu % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Ar efavirenzu ārstētie pacienti				
Rezistence pret emtricitabīnu/lamivudīnu % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Rezistence pret efavirenzu % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Pacientu skaits, kam novērota virusoloģiska neveiksme un genotipu pāri (pirms pētījuma sākuma un pēc neveiksmes), rilpivirīna pētījumā bija 71, 11 un 4, bet efavirenza pētījumā izmantojot tenofovīra/emtricitabīna, zidovudīna/lamivudīna un abakavīra/lamivudīna shēmas, šādu pacientu skaits bija attiecīgi 30, 10 un 2.

Rezistence bija definēta kā jebkādas ar rezistenci saistītas mutācijas parādīšanās vai virusoloģiska neveiksme.

Pacientiem, kas tika neveiksmīgi ārstēti ar rilpivirīnu vai kam pret rilpivirīnu attīstījās rezistence, parasti tika novērota krusteniska rezistence pret citiem reģistrētajiem NNRTI (etravirīnu, efavirenzu vai nevirapīnu).

Pētījums TMC278-C204 bija nejaušināts, ar aktīvu līdzekli kontrolēts 2.b fāzes pētījums ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem, kas sastāv no 2 daļām: sākotnējā daļēji maskētā devas noteikšanas daļa [rilpivirīna devas maskētas] līdz 96 nedēļām, kam seko ilgstoša, atklātā daļa. Pētījuma atklātajā daļā pacientus, kas sākotnēji nejaušināti vienai no trīs rilpivirīna devām, ārstēja ar rilpivirīnu pa 25 mg vienu reizi dienā papildus PS, kad bija atlasīta deva 3. fāzes pētījumiem. Kontroles grupas pacienti saņēma efavirenzu pa 600 mg vienreiz dienā papildus PS abās pētījuma daļās. PS ietvēra 2 pētnieka izvēlētos N(t)RTI: zidovudīnu un lamivudīnu vai tenofovīra disoproksila fumarātu un emtricitabīnu.

Pētījumā TMC278-C204 bija iekļauti 368 ar HIV-1 inficēti iepriekš neārstēti pieauguši pacienti, kam HIV-1 RNS plazmā bija $\geq 5\,000$ kopijas/ml, kas iepriekš ≤ 2 nedēļas saņēma ārstēšanu ar N(t)RTI vai proteāzes inhibitoru, kas iepriekš nebija lietojuši NNRTI un kam bija noteikta jutība pret N(t)RTI un specifisku ar rezistenci pret NNRTI saistītu mutāciju neesamība.

Pēc 96 nedēļām pacientu daļa ar < 50 HIV-1 RNS kopijām/ml, kas saņēma rilpivirīnu pa 25 mg ($N=93$), salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma efavirenzu ($N=89$), bija attiecīgi 76 % un 71 %. Sākotnējā CD4+ skaita vidējais palielinājums bija 146×10^6 šūnas/l pacientiem, kuri saņēma rilpivirīnu pa 25 mg, un 160×10^6 šūnas/l pacientiem, kuri saņēma efavirenzu.

No pacientiem, kuriem 96. nedēļā bija atbildes reakcija, 74 % pacientu, kuri saņēma rilpivirīnu, 240. nedēļā aizvien bija nenosakāma vīrusu slodze (< 50 HIV-1 RNS kopijas/ml), salīdzinot ar 81 % pacientu, kuri saņēma efavirenzu. 240. nedēļas analīzē bažas par drošumu neradās.

Pediatriskā populācija

Iepriekš neārstētas pediatriskas pētāmās personas vecumā no 12 līdz 18 gadiem

Rilpivirīna farmakokinētika, drošums, panesamība un efektivitāte, lietojot 25 mg vienu reizi dienā kombinācijā ar pētnieka izvēlētu PS, kas satur divus NRTI, tika izvērtēti vienas grupas, atklātā 2. fāzes pētījuma TMC278-C213 pirmajā kohortā, kurā piedalījās ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš neārstēti un ar HIV-1 inficēti pusaudži ar ķermeņa masu vismaz 32 kg. Analīzē tika iekļauti 36 pacienti, kuri bija pabeiguši vismaz 48 nedēļu ārstēšanu vai pārtrauca to ātrāk.

36 pacientu vecuma mediāna bija 14,5 gadi (robežās: no 12 līdz 17 gadiem) un 55,6 % bija sievietes, 88,9 % bija melnādainie un 11,1 % bija aziāti. HIV-1 RNS koncentrācijas mediāna plazmā pētījuma sākumā bija $4,8 \log_{10}$ kopijas/ml, bet CD4+ šūnu skaita mediāna pētījuma sākumā bija 414×10^6 šūnas/l (robežās: no 25 līdz 983×10^6 šūnas/l).

7. tabulā ir apkopoti pētījuma TMC278-C213 pirmās kohortas viroloģiskā iznākuma rezultāti 48. un 240. nedēļā. Sešas pētāmās personas dalību pārtrauca viroloģiskas neveiksmes dēļ līdz 48. nedēļai, bet 3 pētāmās personas dalību pārtrauca pēc 48. nedēļas. Viena pētāmā persona pārtrauca dalību nevēlamas blakusparādības dēļ 48. nedēļā, bet citas pētāmās personas saskaņā ar 240. nedēļas analīzi dalību nevēlamu blakusparādību dēļ nepārtrauca.

7. tabula. Viroloģiskais iznākums pētījuma TMC278-C213 pirmajā kohortā – 48. nedēļas un 240. nedēļas analīze; ITT-TLOVR*		
	48. nedēļa N=36	240. nedēļa N=32
Atbildes reakcija (apstiprināts < 50 HIV-1 RNA kopijas/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)

Nav reakcijas		
Viroloģiskā neveiksme [±]		
Kopā	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+ šūnu skaita palielināšanās (vidējais)	201,2 x 10 ⁶ šūnas/l	113,6 x 10 ⁶ šūnas/l

N=pacientu skaits terapijas grupā.

* ārstēšanai paredzētie pacienti - laiks līdz viroloģiskās atbildes reakcijas zudumam.

§ Pētāmās personas sasniedza viroloģisku atbildes reakciju (vīrusu slodze divos mērījumos pēc kārtas < 50 kopijas/ml) un saglabāja to līdz 48. nedēļai un 240. nedēļai.

± Viroloģiskā neveiksme efektivitātes analīzēs: ietver pacientus, kuriem vīrusu slodze atjaunojās (apstiprinātā vīrusu slodze ≥ 50 kopijas/ml pēc reakcijas rašanās) un kuriem vīrusu slodze nekad nemazinājās (nav apstiprinātas vīrusu slodzes < 50 kopijas/ml, terapija tiek turpināta vai arī ir pārtraukta iedarbības neesamības vai zuduma dēļ).

Iepriekš neārstētas pediatrikas pētāmās personas vecumā no 6 līdz < 12 gadiem

Atbilstoši ķermeņa masai koriģētu rilpivirīna 12,5 mg, 15 mg un 25 mg devu vienu reizi dienā farmakokinētika, drošums, panesamība un efektivitāte kombinācijā ar pētnieka izvēlētu PS, kas ietver divus NRTI, tika vērtēta vienas grupas, atklātā 2. fāzes pētījuma TMC278-C213 otrajā kohortā iepriekš ar pretretrovīrusu līdzekļiem neārstētām pediatrikām pētāmām personām ar HIV-1 infekciju vecumā no 6 līdz 12 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 17 kg. 48. nedēļas analīzē bija iekļautas 18 pētāmās personas, 17 (94,4 %) pētāmās personas pabeidza 48 nedēļu terapijas periodu un 1 (5,6 %) pētāmā persona pārtrauca dalību pētījumā agrīni, jo tika sasniegts viroloģiskais mērķa kritērijs. 18 pētāmām personām vecuma mediāna bija 9,0 gadi (diapazons no 6 līdz 11 gadiem), un ķermeņa masas mediāna pētījuma sākumā bija 25 kg (diapazons no 17 līdz 51 kg). 88,9 % bija melnās rases pārstāvji, 38,9 % bija sievietes. Pētījuma sākumā noteiktās vīrusa slodzes plazmā mediāna bija 55 400 (diapazons 567-149 000) kopijas/ml, un absolūtā CD4⁺ šūnu skaita mediāna pētījuma sākumā bija 432,5 × 10⁶ šūnas/l (diapazons 12-2068 × 10⁶ šūnas/l).

Tādu pētāmo personu skaits, kurām 48. nedēļā HIV-1 RNS bija <50 kopijas/ml, bija 13/18 (72,2 %), bet 3/18 (16,7 %) pētāmām personām HIV-1 RNS 48. nedēļā bija ≥50 kopijas/ml. Divām pētāmām personām nebija datu par vīrusa slodzi 48. nedēļā, bet tās turpināja dalību pētījumā. Pēc 48. nedēļas vīrusa slodze šiem 2 dalībniekiem bija < 50 kopijas/ml. CD4⁺ šūnu skaita pieauguma mediāna 48. nedēļā no pētījuma sākuma bija 220 × 10⁶ šūnas/l (diapazons no -520 līdz 635 x 10⁶ šūnām/l) 48. nedēļā.

Pediatrikās pētāmās personas ar viroloģisku nomākumu (vecumā no 2 līdz 12 gadiem)

Atbilstoši ķermeņa masai koriģētu rilpivirīna 12,5 mg, 15 mg un 25 mg devu vienu reizi dienā farmakokinētika, drošums, panesamība un efektivitāte kombinācijā ar pētnieka izvēlētu PS tika vērtēta vienas grupas, atklātā 2. fāzes pētījumā TMC278HTX2002 pediatrikām pētāmām personām ar viroloģiski nomāktu HIV-1 infekciju vecumā no 2 līdz 12 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 10 kg. Visi dalībnieki pabeidza 48 nedēļu ilgu terapiju.

26 pētāmām personām vecuma mediāna bija 9,9 gadi, 61,5 % bija vīrieši, 50 % bija melnās rases pārstāvji, 26,9 % bija aziāti un 23,1 % bija baltās rases pārstāvji. Ķermeņa masas mediāna pētījuma sākumā bija 28,1 kg (diapazons no 16 līdz 60 kg). HIV-1 vīrusa slodze plazmā pētījuma sākumā nebija nosakāma (< 50 kopijas/ml) 25 (96,2 %) pētāmām personām, un 1 (3,8 %) dalībniekam vīrusa slodze plazmā pētījuma sākumā bija ≥50 kopijas/ml (125 kopijas/ml). CD4⁺ šūnu absolūtā skaita mediāna bija 881,5 × 10⁶ šūnas/l (diapazons no 458 līdz 1327 x 10⁶ šūnām/l).

Visām 26 ar rilpivirīnu (kombinācijā ar PS) ārstētajām pētāmām personām 48. nedēļā bija viroloģisks nomākums (vīrusa slodze plazmā < 50 kopijas/ml. CD4⁺ šūnu skaita izmaiņu mediāna 48. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija - 27,5 × 10⁶šūnas/l (diapazons no -275 līdz 279 x 10⁶ šūnām/l).

Grūtniecība

Rilpivirīnu kombinācijā ar pamata shēmu vērtēja klīniskajā pētījumā 19 grūtniecēm otrā un trešā trimestra laikā un pēcdzemdību periodā. Farmakokinētikas dati parādīja, ka rilpivirīna kopējā iedarbība (AUC) pretretrovīrusu shēmas ietvaros grūtniecības laikā bija par apmēram 30% mazāka nekā pēcdzemdību periodā (6-12 nedēļas). Viroloģiskā atbildes reakcija tika būtībā saglabāta visu pētījuma laiku: no 12 pētāmajām personām, kuras pabeidza pētījumu, 10 pētāmajām personām pētījuma beigās bija vērojama vīrusu supresija; abām pārējām pētāmajām personām vīrusa slodzes pieaugums tika novērots tikai pēcdzemdību periodā, vismaz 1 pētāmajai personai iespējamās suboptimālas līdzestības dēļ. Vīrusu transmisija no mātes bērnam nenotika nevienam no 10 zīdaiņiem, kuri piedzima pētījumu pabeigušajām mātēm, kurām bija pieejama informācija par HIV statusu. Rilpivirīna panesamība grūtniecības un pēcdzemdību perioda laikā bija laba. Jaunas drošuma atrades, papildus ar HIV-1 inficētajiem pieaugušajiem zināmajam rilpivirīna drošuma profilam, netika konstatētas (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Rilpivirīna farmakokinētiskās īpašības ir vērtētas, iesaistot veselus pieaugušus brīvprātīgos un pretretrovīrusu zāles nesaņēmušus viroloģiski nomāktus un ar HIV-1 inficētus ≥ 6 gadus vecus pacientus, kuru ķermeņa masa ir ≥ 16 kg. Ar HIV-1 inficētu pacientu organismā rilpivirīna iedarbības intensitāte kopumā ir bijusi vājāka nekā veselu brīvprātīgo organismā.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas maksimālā rilpivirīna koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 4 – 5 stundu laikā. EDURANT absolūtā biopieejamība nav zināma.

Uztura ietekme uz uzsūkšanos

Rilpivirīna iedarbība bija par aptuveni 40 % mazāka, ja EDURANT lietoja tukšā dūšā, salīdzinot ar lietošanu normālas kalorāžas maltītes (533 kcal) vai treknas, daudz kaloriju saturošas maltītes laikā (928 kcal). Lietojot EDURANT kopā tikai ar olbaltumiem bagātu uzturdzērienu, iedarbība bija par 50 % mazāka, nekā lietojot maltītes laikā. Optimālas uzsūkšanās nodrošināšanai EDURANT jālieto maltītes laikā.

Lietojot ūdenī disperģētas 2,5 mg tabletes tukšā dūšā vai pēc jogurta apēšanas, iedarbība bija par attiecīgi 31 % un 28 % mazāka, salīdzinot ar lietošanu pēc maltītes ar normālu kaloriju daudzumu (533 kcal). EDURANT lietošana tukšā dūšā vai tikai kopā ar uzturdzērienu vai jogurtu var samazināt rilpivirīna koncentrāciju plazmā, kas var mazināt EDURANT terapeitisko iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

In vitro aptuveni 99,7 % rilpivirīna saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīnu. Rilpivirīna izkliede citos nodalījumos, nevis plazmā (piemēram, cerebrospinalajā šķidrumā, dzimumorgānu sekrētos) cilvēkiem nav vērtēta.

Biotransformācija

In vitro eksperimenti liecina, ka rilpivirīns galvenokārt tiek pakļauts oksidatīvam metabolismam, ko mediē citohroma P450 (CYP) 3A sistēma.

Eliminācija

Rilpivirīna terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 45 stundas. Pēc ^{14}C -rilpivirīna vienreizējas devas perorālas lietošanas izkārnījumos un urīnā var konstatēt attiecīgi 85 % un 6,1 % radioaktivitātes. Izkārnījumos konstatētais nemainītais rilpivirīns bija vidēji 25 % no lietotās devas. Urīnā konstatēja tikai nelielu daudzumu nemainīta rilpivirīna (< 1 % devas).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Pediātriskā populācija

Rilpivirīna farmakokinētika ar pretretrovīrusu līdzekļiem neārstētiem pediātriskiem pacientiem vai pediātriskiem pacientiem ar viroloģiski nomāktu HIV-1 infekciju vecumā no 6 līdz < 18 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 16 kg, kuri saņem rilpivirīnu pēc atbilstoši ķermeņa masai koriģētās ieteicamās shēmas bija līdzīga vai izteiktāka (t.i., AUC ir par 39 % lielāks, pamatojoties uz farmakokinētiskās modelēšanas datiem) nekā iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem.

Rilpivirīna farmakokinētika pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 6 gadiem vai tiem, kas sver mazāk par 16 kg, nav specifiski novērtēta.

Dzimums

Klīniski nozīmīgas rilpivirīna farmakokinētikas atšķirības starp vīriešiem un sievietēm nav novērotas.

Rase

Rilpivirīna populācijas farmakokinētikas analīze ar HIV inficētiem pacientiem liecināja, ka rasei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz rilpivirīna iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Rilpivirīns galvenokārt tiek metabolizēts un izvadīts caur aknām. Pētījumā, kurā salīdzināja 8 pacientus ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ar 8 līdzīgiem kontroles grupas cilvēkiem un 8 pacientus ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ar 8 līdzīgiem kontroles grupas cilvēkiem, rilpivirīna iedarbība pēc vairāku devu lietošanas pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija par 47 % lielāka, bet pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem par 5 % lielāka. Tomēr nevar izslēgt, ka mērenu aknu darbības traucējumu gadījumā var nozīmīgi pastiprināties farmakoloģiski aktīvā, nesaistītā rilpivirīna iedarbība.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama devas pielāgošana, bet jāievēro piesardzība. EDURANT nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Tādēļ EDURANT nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa infekcija

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa vienlaicīga infekcija neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz rilpivirīna iedarbību.

Nieru darbības traucējumi

Rilpivirīna farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju. Rilpivirīna izdalīšanās caur nierēm ir neliela. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā EDURANT jālieto piesardzīgi, jo var palielināties tā koncentrācija plazmā zāļu uzsūkšanās, izkļiedes un/vai nieru darbības traucējumu izraisītu metabolisma pārmaiņu dēļ. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā EDURANT kombinācijā ar spēcīgu CYP3A inhibitoru drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno risku. Rilpivirīns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām, tādēļ maz ticams, ka to varēs nozīmīgā daudzumā izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Pēc 25 mg rilpivirīna lietošanas vienu reizi dienā pretretrovīrusu shēmas ietvaros kopējā rilpivirīna kopējā iedarbība bija mazāka (līdzīga 2. un 3. trimestrī) nekā pēcdzemdību periodā (skatīt 8. tabulu). Nesaistītā (t.i., aktīvā) rilpivirīna farmakokinētisko parametru samazināšanās grūtniecības laikā, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu, bija mazāk izteikta nekā kopējam rilpivirīnam.

Sievietēm, kuras 25 mg rilpivirīna vienu reizi dienā saņēma grūtniecības 2. trimestrī, kopējā rilpivirīna vidējās no dažādām personām iegūtās C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 21 %, 29 % un 35 % mazākas nekā pēcdzemdību periodā; grūtniecības 3. trimestrī C_{max} , AUC_{24h} un C_{min} vērtības bija attiecīgi par 20 %, 31 % un 42 % mazākas nekā pēcdzemdību periodā.

8. tabula. Kopējā rilpivirīna farmakokinētikas rezultāti pēc 25 mg rilpivirīna lietošanas vienu reizi dienā pretretrovīrusu shēmas ietvaros grūtniecības 2. trimestra, 3. trimestra un pēcdzemdību perioda laikā			
Kopējā rilpivirīna farmakokinētika (vidējā vērtība $\pm$ SN, t_{max} : mediāna [intervāls])	Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=11)	Grūtniecības 2. trimestris (n=15)	Grūtniecības 3. trimestris (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
C_{max} , ng/ml	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas devas toksicitāte

Grauzējiem tika novērota aknu toksicitāte, kas bija saistīta ar aknu enzīmu inducēšanu. Suņiem tika novērota holestāzei līdzīga ietekme.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par nozīmīgu toksisku ietekmi uz embriju vai augli vai par ietekmi uz reproduktīvo funkciju. Lietojot rilpivirīnu žurkām un trušiem, teratogēnisku ietekmi nekonstatēja. Iedarbība (atbilstoši AUC) pie līmeņa, kas nerada nelabvēlīgu ietekmi uz embriju-augli (*No Observed Adverse Effects Levels* (NOAELs)) žurkām un trušiem bija attiecīgi 15 un 70 reizu lielāka nekā iedarbība (par 12 gadiem vecākiem) cilvēkiem, lietojot ieteikto devu.

Kancerogēnēze un mutagēnēze

Rilpivirīna kancerogēnās īpašības vērtēja, lietojot to iekšķīgi pelēm un žurkām līdz 104 nedēļām ilgi. Lietojot mazākās kancerogenitātes pētījumos pārbaudītās devas, rilpivirīna sistēmiskā iedarbība (atbilstoši AUC) bija vairāk nekā 12 reizu (pelēm) un vairāk nekā 1,4 reizes (žurkām) lielāka nekā iedarbība, kas sagaidāma cilvēkiem, lietojot ieteikto devu. Žurkām ar zālēm saistītus jaunveidojumus nekonstatēja. Pelēm rilpivirīnam konstatēja pozitīvu rezultātu attiecībā uz hepatocelulāriem jaunveidojumiem gan tēviņiem, gan mātītēm. Pelēm novērotās hepatocelulārās atrades var būt specifiskas grauzējiem.

Rilpivirīnam bija negatīvs rezultāts metaboliskās aktivācijas sistēmas klātbūtnē un bez tās *in vitro* Eimsa reversās mutācijas testā un *in vitro* klastogenitātes peļu limfomas testā. *In vivo* kodoliņu testā pelēm rilpivirīns neizraisīja hromosomu bojājumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kroskarmeloze nātrija sāls (E468)
Laktozes monohidrāts
Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Polisorbāts 20
Povidons K30 (E1201)
Nātrija laurilsulfāts (E487)

Nātrijs stearilfumarāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Perforēts bērniem neatverams Al-Al dozējamu vienību blisteris ar iekšējā slānī iestrādātu mitruma uzsūcēju un noņemamu noslēdzošu Al un papīra plēvi. Katrā blisterī ir 10 x 1 disperģējamās tabletes. Katrā kastītē ir 90 x 1 disperģējamās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/11/736/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 28. novembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 22. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EDURANT 25 mg apvalkotās tabletes
rilpivirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur rilpivirīna hidrochlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/736/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

edurant 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs} [produkta kods]

SN {numurs} [sērijas numurs]

NN {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

EDURANT 25 mg apvalkotās tabletes
rilpivirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur rilpivirīna hidrohlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/736/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE 2,5 mg****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

EDURANT 2,5 mg disperģējamās tabletes
rilpivirinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur rilpivirīna hidrochlorīdu, kas atbilst 2,5 mg rilpivirīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 x 1 disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Disperģēt šķidrumā
Nesakošļāt
Nenorīt tabletes nedisperģētā formā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/736/002

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

edurant 2,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs} [produkta kods]

SN {numurs} [sērijas numurs]

NN {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

BLISTERIS 2,5 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EDURANT 2,5 mg dipergējamās tabletes
rilpivirinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

EDURANT 25 mg apvalkotās tabletes *rilpivirinum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir EDURANT un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms EDURANT lietošanas
3. Kā lietot EDURANT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt EDURANT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir EDURANT un kādam nolūkam tās lieto

EDURANT satur rilpivirīnu, kas ir zāles, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai. Tas pieder pie HIV zāļu grupas, ko dēvē par ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). EDURANT darbojas, mazinot HIV daudzumu Jūsu organismā.

EDURANT lieto kombinācijā ar citām HIV zālēm, lai ārstētu pieaugušos, pusaudžus un bērnus ar ķermeņa masu vismaz 25 kg, kuri ir inficēti ar HIV.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums, kura zāļu kombinācija Jums ir vislabāk piemērota.

2. Kas Jums jāzina pirms EDURANT lietošanas

Nelietojiet EDURANT, ja Jums ir alerģija pret rilpivirīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nelietojiet EDURANT kombinācijā ar tālāk minētajām zālēm, jo tās var ietekmēt EDURANT vai citu zāļu iedarbību:

- karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu (zālēm epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai);
- rifampicīnu, rifapentīnu (zāles dažu baktēriju izraisītu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- omeprazolu, esomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu (protonsūkņa inhibitoriem, kas ir zāles kuņģa čūlas, dedzināšanas aiz krūšu kaula un skābes atvīļņa slimības profilaksei);
- deksametazonu (kortikosteroīds, kuru lieto dažādu saslimšanu, piemēram, iekaisuma un alerģisku reakciju, gadījumā), lietojot iekšķīgi vai ievadot ar injekciju, izņemot vienreizējas tā devas;
- divšķautņņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus preparātus (augu valsts līdzeklis depresijas ārstēšanai).

Ja lietojat kādu no minētajiem līdzekļiem, vaicājiēt ārstam par citiem iespējamiem līdzekļiem.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms EDURANT lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ar EDURANT nevar izārstēt HIV infekciju. Tas ir viens no terapijas līdzekļiem, ar kuru mazina vīrusu daudzumu asinīs.

EDURANT ir lietots tikai ierobežotam skaitam 65 gadus vecu vai vecāku pacientu. Ja Jūs piederat pie šīs vecuma grupas, lūdzu, apspriediet EDURANT lietošanu ar savu ārstu.

Pastāstiet savam ārstam par savu situāciju

Pārbaudiet šos punktus un pastāstiet savam ārstam, ja kāds no tiem attiecas uz Jums.

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai ir bijuši **aknu darbības traucējumi**, tostarp B un/vai C hepatīts, un/vai **nieru darbības traucējumi**. Jūsu ārsts var novērtēt Jūsu aknu vai nieru slimības smaguma pakāpi pirms lēmuma pieņemšanas, vai Jūs drīkstat lietot EDURANT.
- Ja pamanāt kādu **infekcijas simptomu** (piemēram, drudzi, drebuļus, svīšanu), nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju anamnēzē, neilgi pēc HIV ārstēšanas sākšanas var rasties iepriekš pārciestu infekciju iekaisuma pazīmes un simptomi. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas varētu būt noritējušas bez acīm redzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādas zāles, kas var izraisīt dzīvībai bīstamu neregulāru sirdsdarbību (*torsade de pointes*).

Bērni

EDURANT nav piemērots lietošanai bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, un tiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, jo tas nav novērtēts šiem pacientiem.

Citas zāles un EDURANT

Jums jālieto EDURANT kopā ar citām HIV zālēm. Ārsts Jums pastāstīs, kuras HIV zāles var lietot kombinācijā ar EDURANT, un kopā jūs pieņemsiet lēmumu, kura kombinācija ir piemērotākā Jūsu vajadzībām. Rūpīgi ievērojiet ārsta sniegtos norādījumus.

Lietojot vienlaikus ar EDURANT, dažas zāles var ietekmēt EDURANT līmeni asinīs.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

EDURANT nav ieteicams kombinēt ar citiem nenuklozīdiem reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI), piemēram, delavirdīnu, efavirenzu, etravirīnu un nevirapīnu.

Ja Jūs lietojat EDURANT kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm, **var tikt ietekmēta EDURANT vai citu zāļu iedarbība**. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- rifabutīnu (zāles, ko lieto dažu bakteriālu infekciju ārstēšanai). Ja Jūs lietojat šīs zāles vienlaikus ar EDURANT, lūdzu, 3. punktā „Norādījumi par pareizu lietošanu pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 līdz 18 gadu vecumam)” rūpīgi izlasiet informāciju par EDURANT lietošanu;
- klaritromicīnu, eritromicīnu (antibiotikas);
- cimetidīnu, famotidīnu, nizatidīnu, ranitidīnu (H₂-receptoru antagonistus, ko lieto kuņģa vai zarnu čūlu ārstēšanai vai skābes atvīlņa izraisītu grēmu mazināšanai). Ja lietojat šīs zāles, lūdzu, rūpīgi izlasiet informāciju par to lietošanu 3. punktā „Norādījumi par pareizu lietošanu pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 līdz 18 gadu vecumam)”;

- antacīdus (lieto ar kuņģa skābi saistītu slimību ārstēšanai, piemēram, alumīnija/magnija hidroksīds, kalcija karbonāts). Ja lietojat šīs zāles, lūdzu, rūpīgi izlasiet informāciju par to lietošanu 3. punktā „Norādījumi par pareizu lietošanu pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 līdz 18 gadu vecumam)”;
- metadonu (lieto narkotiku abstinences un atkarības ārstēšanai);
- dabigatrāna eteksilātu (antikoagulantu).

Ja lietojat kādas no minētajām zālēm, informējiet par to savu ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtniecēm par EDURANT lietošanu ir jākonsultējas ar ārstu.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem pacientiem EDURANT lietošanas laikā var rasties nogurums, reibonis vai miegainība.

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja EDURANT lietošanas laikā Jums ir radies nogurums, reibonis vai miegainība.

EDURANT satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

EDURANT satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot EDURANT

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Norādījumi par pareizu lietošanu pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem (kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg)

EDURANT ir pieejams arī disperģējamu tablešu formā pediatriem pacientiem no divu līdz < 18 gadu vecumam ar ķermeņa masu vismaz 14 kg, bet ne vairāk kā 25 kg (**skatīt atsevišķi norādījumus par lietošanu**). Apvalkotās tabletes un disperģējamās tabletes nav viens un tas pats. Neaizvietoiet 25 mg apvalkoto tableti ar desmit 2,5 mg disperģējamām tabletēm.

Ieteicamā EDURANT deva ir viena tablete vienu reizi dienā.

EDURANT **jālieto maltītes laikā**. Maltīte ir svarīga, lai organismā sasniegtu pareizu aktīvās vielas līmeni. Tikai uzturdzēriens (piemēram, olbaltumiem bagātināts dzēriens) neaizstāj maltīti.

Ir četras situācijas, kuru gadījumā jāievēro īpaša uzmanība:

1. **Ja Jūs lietojat rifabutīnu** (zāles, ko lieto dažu bakteriālu infekciju ārstēšanai), lietojiet divas EDURANT tabletes vienreiz dienā. Kad pārtraucat lietot rifabutīnu, lietojiet vienu EDURANT tableti vienreiz dienā. Ja neesat pārliecināts, aprunājieties ar ārstu vai farmaceitu.
2. **Ja Jūs lietojat antacīdu līdzekli** (zāles, ko lieto ar kuņģa skābi saistītu slimību ārstēšanai, piemēram, alumīnija/magnija hidroksīds, kalcija karbonāts). Lietojiet antacīdu vismaz 2 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc EDURANT lietošanas (skatīt 2. punktu “Citas zāles un EDURANT”).

3. **Ja Jūs lietojat H₂-receptoru antagonistu** (zāles, ko lieto kuņģa vai zarnu čūlu ārstēšanai vai skābes atvīlņa izraisītu grēmu mazināšanai (piemēram, cimetidīns, famotidīns, nizatidīns vai ranitidīns). Lietojiet H₂-receptoru antagonistu vismaz 12 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc EDURANT lietošanas (skatīt 2. punktu "Citas zāles un EDURANT"). H₂-receptoru antagonistus nedrīkst lietot divreiz dienā. Konsultējieties ar savu ārstu par alternatīvu shēmu.
4. **Ja lietojat didanozīnu** (zāles HIV infekcijas ārstēšanai), deva nav jāpielāgo. Didanozīns jālieto tukšā dūšā vismaz divas stundas pirms vai vismaz četras stundas pēc EDURANT (kas jālieto ēšanas laikā).

Bērniem neatveramā vāciņa noņemšana



Pudelei ir bērniem neatverams vāciņš. To var atvērt, piespiežot skrūvējamo vāciņu uz leju un vienlaikus griežot pretēji pulksteņa rādītāja kustības virzienam.

Ja esat lietojis EDURANT vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Pārdozēšanas gadījumā var rasties galvassāpes, slikta dūša, reibonis un/vai patoloģiski sapņi.

Ja esat aizmirsis lietot EDURANT

Ja pamanāt **to 12 stundu laikā pēc parastā EDURANT lietošanas laika**, Jums jāieņem tablete pēc iespējas ātrāk. EDURANT tablete jālieto maltītes laikā. Pēc tam lietojiet nākamo devu kā parasti. Ja pamanāt **to pēc vairāk nekā 12 stundām**, izlaidiet šo devu un lietojiet nākamās devas, kā ierasts. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums rodas vemšana mazāk nekā 4 stundas pēc EDURANT lietošanas, lietojiet vēl vienu tableti maltītes laikā. Ja vemšana rodas vairāk nekā 4 stundas pēc EDURANT lietošanas, nākamā tablete Jums jālieto nākamā paredzētā lietošanas reizē.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, ja esat aizmirsis lietot devu vai Jums radusies vemšana, sazinieties ar savu ārstu.

Nepārtrauciet EDURANT lietošanu

Zāles pret HIV neizārstē HIV infekciju! Nepārtrauciet EDURANT lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu. Pat tad, ja jūtaties labāk, nepārtrauciet EDURANT vai citu HIV zāļu lietošanu. Šāda rīcība varētu palielināt rezistentu vīrusu veidošanās risku. Vispirms konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (**var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem**):

- galvassāpes;
- slikta dūša;
- apgrūtināta iemigšana (bezmiegs);
- reiboņa sajūta;
- kādu Jūsu parasto aknu darbību raksturojošo izmeklējumu rezultātu (transamināžu līmeņa) pārmaiņas;
- holesterīna un/vai aizkuņģa dziedzera amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- neparasti sapņi;
- izsitumi;
- sāpes vēderā;
- depresija;
- izteikta noguruma sajūta;
- vemšana;
- miegainības sajūta;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- diskomforts vēderā;
- depresijas sajūta;
- sausa mute;
- mazs balto asins šūnu un/vai trombocītu skaits, pazemināts hemoglobīna līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu, lipāzes un/vai bilirubīna līmenis asinīs.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- iekaisuma vai infekcijas izpausmes vai simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi, svīšana (imūnās reaktivācijas sindroms).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt EDURANT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā pudelē, lai pasargātu no gaismas. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko EDURANT satur

- Aktīvā viela ir rilpivirīns (rilpivirīna hidrohlorīda veidā). Katra EDURANT tablete satur rilpivirīna hidrohlorīdu, kas atbilst 25 mg rilpivirīna.
- Citas sastāvdaļas apvalkotās tabletes kodolā ir laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāls (E468), povidons K30 (E1201), polisorbāts 20, silicizēta mikrokristāliskā celuloze (E460) un magnija stearāts (E470b). Apvalks satur laktozes monohidrātu, hipromelozi 2910 6 mPa.s (E464), titāna dioksīdu (E171), makrogolu 3000 un triacetīnu (E1518).

EDURANT ārējais izskats un iepakojums

Balta vai gandrīz balta, apvalkota, apaļa, abpusēji izliekta tablete ar iespaidumu „TMC” vienā pusē un „25” otrā pusē.

Pudele ar bērnam neatveramu vāciņu, kurā ir 30 apvalkoto tablešu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

EDURANT 2,5 mg disperģējamās tabletes *rilpivirinum*

Pirms zāļu lietošanas (vai to došanas bērnam) uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums (vai Jūsu bērnam). Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums (vai Jūsu bērnam) rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šajā instrukcijā sniegtā informācija ir paredzēta Jums vai Jūsu bērnam, taču šajā instrukcijā parasti ir norādīts tikai "Jūs/Jums".

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir EDURANT un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms EDURANT lietošanas
3. Kā lietot EDURANT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt EDURANT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir EDURANT un kādam nolūkam tās lieto

EDURANT satur rilpivirīnu, kas ir zāles, ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai. Tas pieder pie HIV zāļu grupas, ko dēvē par ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). EDURANT darbojas, mazinot HIV daudzumu organismā.

EDURANT lieto kombinācijā ar citām HIV zālēm, lai ārstētu ar HIV inficētus divus līdz < 18 gadus vecus bērnus un pusaudžus ar ķermeņa masu vismaz 14 kg līdz < 25 kg.

Jūsu ārsts pārrunās ar Jums, kura zāļu kombinācija Jums ir vislabāk piemērota.

2. Kas Jums jāzina pirms EDURANT lietošanas

Nelietojiet EDURANT, ja Jums ir alerģija pret rilpivirīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nelietojiet EDURANT kombinācijā ar tālāk minētajām zālēm, jo tās var ietekmēt EDURANT vai citu zāļu iedarbību:

- karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu (zālēm epilepsijas ārstēšanai un krampju novēršanai);
- rifampicīnu, rifapentīnu (zāles dažu baktēriju izraisītu infekciju, piemēram, tuberkulozes, ārstēšanai);
- omeprazolu, esomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu (protonsūkņa inhibitoriem, kas ir zāles kuņģa čūlas, dedzināšanas aiz krūšu kaula un skābes atvīlņa slimības profilaksei);
- deksametazonu (kortikosteroīds, kuru lieto dažādu saslimšanu, piemēram, iekaisuma un alerģisku reakciju, gadījumā), lietojot iekšķīgi vai ievadot ar injekciju, izņemot vienreizējas tā devas;
- divšķautņņu asinszāli saturošus preparātus (augu valsts līdzeklis depresijas ārstēšanai).

Nelietojiet EDURANT, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms EDURANT lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Vaicāiet ārstam par iepriekš minētajām zālēm alternatīviem līdzekļiem.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms EDURANT lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ar EDURANT nevar izārstēt HIV infekciju. Tas ir viens no terapijas līdzekļiem, ar kuru mazina vīrusu daudzumu asinīs.

Pastāstiet savam ārstam par savu situāciju

Pārbaudiet šos punktus un pastāstiet savam ārstam, ja kāds no tiem attiecas uz Jums.

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai ir bijuši **aknu darbības traucējumi**, tostarp B un/vai C hepatīts, un/vai **nieru darbības traucējumi**. Jūsu ārsts var novērtēt Jūsu aknu vai nieru slimības smaguma pakāpi pirms lēmuma pieņemšanas, vai Jūs drīkstat lietot EDURANT.
- Ja pamanāt kādu **infekcijas simptomu** (piemēram, drudzi, drebuļus, svīšanu), nekavējoties pastāstiet to savam ārstam. Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju anamnēzē, neilgi pēc HIV ārstēšanas sākšanas var rasties iepriekš pārciestu infekciju iekaisuma pazīmes un simptomi. Uzkata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas varētu būt noritējušas bez acīm redzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādas zāles, kas var izraisīt dzīvībai bīstamu neregulāru sirdsdarbību (*torsade de pointes*).

Bērni

Nedodiet EDURANT par 2 gadiem jaunākiem bērniem un tiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, jo tas nav novērtēts šiem pacientiem.

Citas zāles un EDURANT

Jums jālieto EDURANT kopā ar citām HIV zālēm. Ārsts Jums pastāstīs, kuras HIV zāles var lietot kopā ar EDURANT, un kopā jūs pieņemsiet lēmumu, kura kombinācija ir piemērotākā Jūsu vajadzībām. Jums rūpīgi jāievēro ārsta sniegtie norādījumi.

Lietojot vienlaikus ar EDURANT, dažas zāles var ietekmēt EDURANT līmeni asinīs.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

EDURANT nav ieteicams kombinēt ar citiem nenukleozīdiem reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI), piemēram, delavirdīnu, efavirenu, etravirīnu un nevirapīnu.

Ja Jūs lietojat EDURANT kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm, **var tikt ietekmēta EDURANT vai citu zāļu iedarbība**. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- tādas antibiotikas kā klaritromicīnu, eritromicīnu;
- cimetidīnu, famotidīnu, nizatidīnu, ranitidīnu (H₂-receptoru antagonistus, ko lieto kuņģa vai zarnu čūlu ārstēšanai vai skābes atvēršanas izraisītu grēmu mazināšanai). Ja lietojat šīs zāles, lūdzu, rūpīgi izlasiet informāciju par to lietošanu 3. punktā;
- antacīdus (lieto ar kuņģa skābi saistītu slimību ārstēšanai, piemēram, alumīnija/magnija hidroksīds, kalcija karbonāts). Ja lietojat šīs zāles, lūdzu, rūpīgi izlasiet informāciju par to lietošanu 3. punktā;

- metadonu (lieto narkotiku abstinences un atkarības ārstēšanai);
- dabīgatrāna eteksilātu (antikoagulantu).

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Grūtniecēm par EDURANT lietošanu ir jākonsultējas ar ārstu.

Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļa vadīšana, braukšana ar velosipēdu, instrumentu izmantošana un mehānismu apkalpošana

Dāžiem pacientiem EDURANT lietošanas laikā var būt nogurums, reibonis vai miegainība.

- Nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu, neizmantojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus, ja EDURANT lietošanas laikā Jums ir radies nogurums, reibonis vai miegainība.

EDURANT satur laktozi un nātriju

Šīs zāles satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot EDURANT

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam. Ārsts vai farmaceits Jums norādīs, cik EDURANT disperģējamās tabletes Jums ir jālieto. EDURANT disperģējamās **tabletes ir jādisperģē ūdenī un jālieto maltītes laikā.**

- EDURANT ir pieejams arī apvalkotu tablešu formā pediatrikiem un pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 25 kg (skatīt atsevišķi norādījumus par lietošanu). Apvalkotās tabletes un disperģējamās tabletes nav viens un tas pats. Neaizvietojiet 25 mg apvalkoto tableti ar desmit 2,5 mg disperģējamām tabletēm.

Norādījumi par lietošanu

EDURANT disperģējamās tabletes ir **jālieto maltītes laikā**. Maltīte ir svarīga, lai organismā sasniegtu pareizu zāļu līmeni. Tikai uzturdzēriens (piemēram, olbaltumvielu kokteilis) vai jogurts neaizstāj maltīti.

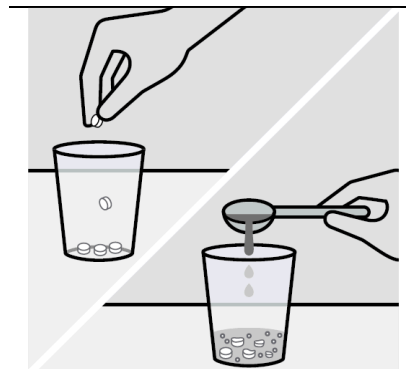
Sagatavojiet un lietojiet EDURANT disperģējamās tabletes katru dienu tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Pirms EDURANT disperģējamo tablešu lietošanas rūpīgi izlasiet šos norādījumus. Ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu, ārsts Jums norādīs, cik EDURANT disperģējamās tabletes Jums ir jālieto. EDURANT disperģējamās tabletes ir jādisperģē ūdenī. Jūs nedrīkstat tabletes sakost vai norīt nedisperģētā veidā.

1. solis. Sagatavojiet zāles

- Saskaitiet, cik tablešu Jums nepieciešams un atplēsiēt katru vienību no blisteriepakoējuma pa punktoto līniju.
- Nespidiet tabletes caur foliju, jo tās var salūzt.
- Katrai vienībai uzmanīgi noplēsiēt foliju bultiņas virzienā.

2. solis. Ielieciet tabletes glāzē

- Uzmanīgi ielieciet tabletes glāzē. Nesasmalciniet tabletes.
- Ielejiet glāzē 5 ml (1 tējkaroti) istabas temperatūras ūdens.
- Uzmanīgi pagroziet glāzi, lai disperģētu tabletes. Maisījums kļūs duļķains.



Ja zāles izšķīdīs, saslauciet. Izmetiet sagatavoto zāļu atlikušo daļu un pagatavojiet jaunu devu.

Jums zāļu deva jālieto nekavējoties. Ja Jūs neizlietojat zāles uzreiz, izmetiet maisījumu un pagatavojiet jaunu zāļu devu.

3. solis. Zāļu lietošana

- Nekavējoties izlietojiet visu sagatavoto zāļu daudzumu vai, lai atvieglotu lietošanu, pievienojiet vēl 5 ml (1 tējkaroti) pirms izmantošanas līdz istabas temperatūrai sasildīta ūdens, piena, apelsīnu sulas vai ābolu biezeņa.
- Pagroziet glāzi un nekavējoties izlietojiet visas zāles. Ja nepieciešams, izmantojiet karoti.
- Raugieties, lai tiktu lietota visa deva un zāles nepaliktu glāzē, ja nepieciešams, pievienojiet vēl 5 ml (1 tējkaroti) ūdens, tā paša dzēriena (piena, apelsīnu sulas) vai ābolu biezeņa, pagroziet glāzi un nekavējoties izdzeriet.

Ir trīs situācijas, kuru gadījumā jāievēro īpaša uzmanība. Ja Jūs lietojat:

1. **antacīdu līdzekli** (zāles, ko lieto ar kuņģa skābi saistītu slimību ārstēšanai, piemēram, alumīnija/magnija hidroksīds, kalcija karbonāts). Lietojiet antacīdu
 - vismaz 2 stundas pirms vai
 - vismaz 4 stundas pēc EDURANT (skatīt 2. punktu “Citas zāles un EDURANT”);
2. **H₂-receptoru antagonistu** (zāles, ko lieto kuņģa vai zarnu čūlu ārstēšanai vai skābes atvīlņa izraisītu grēmu mazināšanai (piemēram, cimetidīns, famotidīns, nizatidīns vai ranitidīns)). Lietojiet H₂-receptoru antagonistu
 - vismaz 12 stundas pirms vai
 - vismaz 4 stundas pēc EDURANT lietošanas (skatīt 2. punktu “Citas zāles un EDURANT”). H₂-receptoru antagonistus nedrīkst lietot divreiz dienā. Konsultējieties ar savu ārstu par alternatīvu shēmu;
3. **didanozīnu** (zāles HIV infekcijas ārstēšanai), deva nav jāpielāgo. Didanozīns jālieto tukšā dūšā
 - vismaz 2 stundas pirms EDURANT vai
 - vismaz 4 stundas pēc EDURANT (kas jālieto maltītes laikā).

Ja esat lietojis EDURANT vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Pārdozēšanas gadījumā var rasties galvassāpes, slikta dūša, reibonis un/vai patoloģiski sapņi.

Ja esat aizmirsis lietot EDURANT

Ja pamanāt **to 12 stundu laikā pēc parastā EDURANT lietošanas laika**, Jums jālieto deva pēc iespējas ātrāk. EDURANT tabletes jālieto maltītes laikā. Pēc tam lietojiet nākamo devu kā parasti. Ja pamanāt **to pēc vairāk nekā 12 stundām**, izlaidiet šo devu un lietojiet nākamo devu, kā ierasts. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja nezināt, kā rīkoties, kad esat izlaidis devu, sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir vemšana pēc EDURANT lietošanas

Ja Jums rodas vemšana 4 stundu laikā pēc EDURANT lietošanas, lietojiet vēl vienu devu maltītes laikā. Ja vemšana rodas vairāk nekā 4 stundas pēc EDURANT lietošanas, nākamā deva Jums jālieto nākamā paredzētā devas lietošanas reizē.

Ja neesat pārliecināts, kā rīkoties, ja Jums pēc šo zāļu lietošanas ir bijusi vemšana, sazinieties ar savu ārstu.

Nepārtrauciet EDURANT lietošanu

Zāles pret HIV neizārstē HIV infekciju! Nepārtrauciet EDURANT lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu. Pat tad, ja jūtaties labāk, nepārtrauciet EDURANT vai citu HIV zāļu lietošanu. Lietošanas pārtraukšana varētu palielināt rezistentu vīrusu veidošanās risku. Pirms šo zāļu lietošanas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- slikta dūša;
- apgrūtināta iemigšana (bezmiegs);
- reibonis;
- kādu Jūsu parasto aknu darbību raksturojošo izmeklējumu rezultātu (transamināžu līmeņa) pārmaiņas;
- holesterīna un/vai aizkuņģa dziedzera amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- neparasti sapņi;
- izsitumi;
- sāpes vēderā;
- depresija;
- ļoti izteikta noguruma sajūta;
- vemšana;
- miegainības sajūta;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi;
- diskomforts vēderā;
- nomāktības sajūta;
- sausa mute;
- mazs balto asins šūnu un/vai trombocītu skaits, pazemināts hemoglobīna līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu, lipāzes un/vai bilirubīna līmenis asinīs.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- iekaisuma vai infekcijas izpausmes vai simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi, svīšana (imūnās reaktivācijas sindroms).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par

blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt EDURANT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko EDURANT satur

- Aktīvā viela ir rilpivirīns (rilpivirīna hidrochlorīda veidā). Katra EDURANT disperģējamā tablete satur rilpivirīna hidrochlorīdu, kas atbilst 2,5 mg rilpivirīna.
- Citas sastāvdaļas disperģējamā tabletē ir kroskarmelozes nātrija sāls (E468), laktozes monohidrāts, mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E460), polisorbāts 20, povidons K30 (E1201), nātrija laurilsulfāts (E487) un nātrija stearilfumarāts.

EDURANT ārējais izskats un iepakojums

Balta vai gandrīz balta, apaļa, 6,5 mm liela tablete ar iespaidumu “TMC” vienā pusē un “PED” otrā pusē.

EDURANT 2,5 mg disperģējamās tabletes tiek piegādātas perforētos Al-Al dozējamu vienību blisteros ar iestrādātu mitruma uzsūcēju un noņemamu noslēdzošu alumīnija plēvi. Katrā bērniem neatveramajā blisterī ir 10 x 1 disperģējamās tabletes. Katrā kastītē ir 90 x 1 disperģējamās tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beļģiē/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

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

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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.