

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

EDURANT 25 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' rilpivirine.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 56 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola minn bajda sa ofwajt, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita b'dijametru ta' 6.4 mm, imnaqqxa b'"TMC" fuq naħa waħda u b'"25" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

EDURANT, flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tat-tip 1 tal-immunodeficijenza umana (HIV-1) f'adulti u pazjenti pedjatriċi li jiżnu tal-inqas 25 kg mingħajr mutazzjonijiet magħrufa assoċjati ma' reżistenza għall-klassi tal-inibitur ta' transcriptase reversibbli mhux nucleoside (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) u b'tagħbija virali ta' $\leq 100,000$ kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Ittestjar għar-reżistenza ġenotipika għandu jkun il-gwida għall-użu ta' EDURANT (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' EDURANT f'pazjenti adulti u pedjatriċi li jiżnu tal-inqas 25 kg hija ta' pillola **wahda** ta' 25 mg li tittiehed darba kuljum. EDURANT **għandu jittiehed mal-ikel** (ara sezzjoni 5.2).

Pilloli dispersibbli

EDURANT huwa disponibbli wkoll bħala pilloli dispersibbli ta' 2.5 mg għal pazjenti pedjatriċi b'età ta' 2 għal inqas minn 18-il sena li jiżnu tal-inqas 14-il kg u inqas minn 25 kg. Id-dożaġġ rakkomandat ta' EDURANT f'dawn il-pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq il-piż tal-ġisem. Ġiet osservata differenza fil-bijodisponibbiltà tal-pillola miksija b'rita 1 x 25 mg u l-pillola dispersibbli 10 x 2.5 mg, għalekk dawn ma jistgħux jinbidlu bejniethom.

Aġġustament tad-doża

Għal pazjenti li jkunu qed jieħdu rifabutin fl-istess żmien, id-doża ta' EDURANT għandha tiżdied għal 50 mg (żewġ pilloli ra' 25 mg kull waħda) li tittiehed darba kuljum. Meta t-tehid kongunt ma' rifabutin jitwaqqaf, id-doża ta' EDURANT għandha titnaqqas għal 25 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.5).

Doża maqbuża

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' EDURANT fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li s-soltu tittiehed, il-pazjent għandu jiehu il-mediċina ma' ikla kemm jista' jkun malajr u jkompli jiehu d-doži skont l-iskeda normali tas-soltu. Jekk pazjent jaqbeż doża ta' EDURANT b'aktar minn 12-il siegħa, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża, iżda għandu jkompli l-iskeda ta' tehid ta' doži tas-soltu.

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta jiehu l-mediċina, għandha tittiehed pillola oħra ta' EDURANT mal-ikel. Jekk pazjent jirremetti wara aktar minn 4 sigħat minn meta jkun ħa l-mediċina, il-pazjent ma jkollux bżonn jiehu doża oħra ta' EDURANT sakemm jiehu d-doża li jkun imiss skont l-iskeda tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Hemm informazzjoni limitata dwar l-użu ta' EDURANT f'pazjenti li għandhom > 65 sena. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' EDURANT għal pazjenti akbar fl-età (ara sezzjoni 5.2). EDURANT għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

EDURANT gie studjat prinċipalment f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' rilpivirine f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliwi. F'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju, rilpivirine għandu jintuża b'kawtela. F'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju, il-kombinazzjoni ta' rilpivirine flimkien ma' impeditur qawwi ta' CYP3A (eż. impeditur tal-protease tal-HIV rinforzat b'ritonavir) għandha tintuża biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju (ara sezzjoni 5.2).

Trattament b'rilpivirine wassal għal żieda żgħira bikrija fil-livelli medji tal-kreatinina fis-serum li baqgħet stabbli maż-żmien u mhix meqjusa rilevanti b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Hemm informazzjoni limitata dwar l-użu ta' EDURANT f'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-fwied (punteġġ A jew B ta' Child-Pugh). Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' EDURANT f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied. EDURANT għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. EDURANT ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (punteġġ C ta' Child-Pugh). Għalhekk, EDURANT mhuwiex rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' EDURANT fit-tfal ta' inqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 14-il kg għadhom ma ġewx iddeterminati. L-ebda data mhi disponibbli.

Tqala

Esponimenti aktar baxxi ta' rilpivirine kienu osservati waqt it-tqala, għalhekk il-viral load għandha tiġi sorveljata mill-qrib. Inkella, għandu jiġi kkonsidrat programm ta' kura ART ieħor (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6, 5.1 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

EDURANT għandu jittiehed mill-ħalq, darba kuljum **ma' ikla** (ara sezzjoni 5.2). Huwa rrakkomandat li l-pillola miksija b'rita tinbela' shiħa mal-ilma u li wiehed ma jomgħodiex jew ma jfarrakhiex.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

EDURANT m'għandux jingħata flimkien mal-prodotti mediċinali li ġejjin minħabba li jista' jseħh tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (minħabba induzzjoni tal-enzima

CYP3A jew żieda fil-pH tal-istonku), li tista' twassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' EDURANT (ara sezzjoni 4.5):

- l-antikongvulzivi carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- l-antimikobatterici rifampicin, rifapentine
- l-impedituri tal-pompa tal-proton, bħalma huma omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole
- il-glukokortikoidj sistemiku dexamethasone, hlief meta jingħata bħala kura b'doża waħda
- St John's wort (*Hypericum perforatum*).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Falliment viroloġiku u żvilupp ta' rezistenza

EDURANT ma ġiex evalwat f'pazjenti li diġà kellhom falliment viroloġiku bi kwalunkwe waħda mit-terapiji antiretrovirali l-oħra. Il-lista ta' mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal rilpivirine ippreżentata f'sezzjoni 5.1 għanda sservi biss ta' gwida għall-użu ta' EDURANT fil-popolazzjoni li qatt ma nġatat kura qabel.

Fil-gabra ta' analiżi tal-effikaċja mill-provi tal-fażi 3 TMC278-C209 (ECHO) u TMC278-C215 (THRIVE) fl-adulti b'tul ta' 96 ġimgħa, il-pazjenti kkurati b'rilpivirine li kellhom tagħbija virali ta' > 100,000 kopja/ml ta' RNA tal-HIV-1 fil-linja bażi kellhom riskju akbar ta' falliment viroloġiku (18.2% b'rilpivirine versus 7.9% b'efavirenz) meta mqabbla ma' pazjenti b'tagħbija virali ta' ≤ 100,000 kopja/ml ta' RNA tal-HIV-1 fil-linja bażi (5.7% b'rilpivirine versus 3.6% b'efavirenz). Ir-riskju akbar ta' falliment viroloġiku għall-pazjenti fil-fergħa ta' rilpivirine ġie osservat fl-ewwel 48 ġimgħa ta' dawn il-provi (ara sezzjoni 5.1). Pazjenti b'tagħbija virali ta' > 100,000 kopja/ml ta' RNA tal-HIV-1 fil-linja bażi li kellhom falliment viroloġiku wrew rata oghla ta' rezistenza li feġġet minhabba l-kura għall-klassi tal-impeditur ta' reverse transcriptase mhux nucleoside (NNRTI). Aktar pazjenti li fallew b'mod viroloġiku meta kienu qed jieħdu rilpivirine milli dawk li fallew b'mod viroloġiku meta kienu qed jieħdu efavirenz żviluppaw rezistenza assoċjata ma' lamivudine/emtricitabine (ara sezzjoni 5.1).

Riżultati f'adolessenti u pazjenti pedjatriċi fi prova TMC278-C213 kienu ġeneralment f'konformità ma' dan it-tagħrif. L-ebda fallimenti viroloġiċi ma kienu osservati fi prova TMC278HTX2002 (għal dettalji ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti biss li huma meqjusa li għandhom aderenza tajba għal terapija antiretrovirali għandhom jiġu trattati b'rilpivirine, peress li aderenza sottotimali tista' twassal għall-iżvilupp ta' rezistenza u t-tnaqqas l-għażliet ta' trattament fil-futur.

Bhal fil-każ ta' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, ittestjar għar-rezistenza għandu jkun il-gwida għall-użu ta' rilpivirine (ara sezzjoni 5.1).

Kardjovaskulari

F'dożi akbar mid-doża terapewtika (75 u 300 mg darba kuljum), rilpivirine kien assoċjat ma' intervall tal-QTc tal-elettrokardjogramma (ECG) imtawwal (ara sezzjonijiet 4.5, 4.8 u 5.2). EDURANT bid-doża rrakkomandata ta' 25 mg darba kuljum ma kienx assoċjat ma' effetti rilevanti b'mod kliniku fuq l-intervall QTc. EDURANT għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes.

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'immunodeficijenza immuni qawwija fiż-żmien meta jinbeda CART, tista' ssejnh reazzjoni infjammatorja għal patoġeni asintomatiċi jew opportunistiċi residwi li tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji jew tahrir tas-sintomi. B'mod tipiku, reazzjonijiet bhal dawn kienu osservati fl-ewwel ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' kura b'CART. Eżempji rilevanti huma retinite kkawżata minn citomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterici mifruxa u/jew fokali u pulmonite kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci*. Kwalunkwe sintomi ta' infjammazzjoni għandhom jiġu evalwati u għandha tinbeda kura meta jkun meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) gew irrappurtati wkoll li jsehhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-gdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

Tqala

EDURANT għandu jintuża waqt it-tqala kemm-il darba l-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali biss. Esponimenti aktar baxxi ta' rilpivirine kienu osservati meta rilpivirine 25 mg ittiehed darba kuljum waqt it-tqala. Fl-istudji ta' fażi 3, esponiment aktar baxx ta' rilpivirine, simili għal dak li jidher waqt it-tqala ġie assoċjat ma' riskju ogħla ta' falliment viroloġiku, għalhekk il-*viral load* għandu jiġi sorveljat mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.6, 5.1 u 5.2). Inkella, għandu jiġi kkonsidrat qlib għal fuq programm ta' kura ART ieħor.

Informazzjoni importanti dwar uħud mill-ingredjenti ta' EDURANT

EDURANT fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-esponiment għal rilpivirine

Il-biċċa l-kbira ta' rilpivirine hija metabolizzata permezz taċ-ċitokroma P450 (CYP)3A. Prodotti mediċinali li jinduċu jew jimpedixxu CYP3A jistgħu għalhekk jaffettwaw it-tnehhija ta' rilpivirine (ara sezzjoni 5.2). L-għoti ta' rilpivirine flimkien ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A kien osservat li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet mnaqqsa ta' rilpivirine fil-plażma, li jista' jkun li jnaqqsu l-effett terapewtiku ta' rilpivirine.

L-għoti ta' rilpivirine flimkien ma' prodotti mediċinali li jimpedixxu CYP3A kien osservat li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma.

L-għoti ta' rilpivirine flimkien ma' prodotti mediċinali li jżidu l-pH tal-istonku jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma li possibbilment jista' jnaqqas l-effett terapewtiku ta' EDURANT.

Prodotti mediċinali li jiġu affettwati mill-użu ta' rilpivirine

Rilpivirine fid-doża rakkomandata x'aktarx ma jkollux effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' prodotti mediċinali mmetabolizzati permezz tal-enzimi CYP.

Rilpivirine jimpedixxi P-glycoprotein *in vitro* (IC₅₀ is 9.2 µM). Fi studju kliniku, rilpivirine m'affettwax sinifikament il-farmakokinetika ta' digoxin. Madankollu, ma jistax jiġi kompletament eskluż li rilpivirine jista' jżid l-esponiment għal mediċini oħra trasportati minn P-glycoprotein li huma aktar sensittivi għal inibizzjoni ta' P-gp intestinali, e.ż., dabigatran etexilate.

In vitro rilpivirine huwa impeditur tat-trasportatur MATE-2K b'IC₅₀ ta' < 2.7 nM. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' dan ir-riżultat mhumex magħrufa għalissa.

Interazzjonijiet stabbiliti u teoretiċi b'għażla ta' prodotti mediċinali antiretrovirali u mhux antiretrovirali huma elenkati fit-Tabella 1.

Tabella ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Interazzjonijiet bejn rilpivirine u prodotti mediċinali li jingħataw miegħu huma elenkati fit-Tabella 1 (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda bidla bħala “↔”, ma japplikax bħala “NA”, intervall ta' kunfidenza bħala “CI”).

Tabella 1: INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TA' DOŻI FLIMKIEN MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OĦRA		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Bidla ġeometrika medja (%)	Rakkomandazzjonijiet marbuta ma' mediċini mogħtija flimkien ma' rilpivirine
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
HIV NRTIs/N[t]/RTIs		
Didanosine*# 400 mg darba kuljum	didanosine AUC ↑ 12% didanosine C _{min} NA didanosine C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. Didanosine għandu jingħata mill-anqas sagħtejn qabel jew mill-anqas erba' sigħat wara rilpivirine.
Tenofovir disoproxil *# 245 mg darba kuljum	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
NRTIs oħra (abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine u zidovudine)	Ma ġewx studjati. Ma hija mistennija l-ebda interazzjoni rilevanti b'mod kliniku bejn mediċina u oħra.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
HIV NNRTIs		
NNRTIs (delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine)	Ma ġewx studjati.	L-ghoti ta' rilpivirine flimkien ma' NNRTIs oħra mhuwiex rakkomandat.
HIV PIs – mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg darba kuljum	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C _{min} ↑ 178% rilpivirine C _{max} ↑ 79% (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A)	L-użu ta' rilpivirine flimkien ma' PIs rinforzati b'ritonavir jikkawża żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma iżda ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Lopinavir/ritonavir (kapsula ratba tal-ġel)*# 400/100 mg darbtejn kuljum	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↑ 52% rilpivirine C _{min} ↑ 74% rilpivirine C _{max} ↑ 29% (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A)	
PIs rinforzati oħra (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ma ġewx studjati.	
HIV PIs – mogħtija mingħajr doża baxxa ta' ritonavir		
PIs mhux rinforzati (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ma ġewx studjati. Hija mistennija żieda fl-esponiment ta' rilpivirine. (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Antagonisti ta' CCR5		
Maraviroc	Ma ġiex studjat. Ma hija mistennija l-ebda interazzjoni rilevanti b'mod kliniku bein mediċina u oħra.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

<i>HIV Impedituri tat-trasferiment tad-DNA tal-virus permezz ta' Integrase</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Sustanzi antivirali oħrajn		
Ribavirin	Ma ġiex studjat. Ma hija mistennija l-ebda interazzjoni rilevanti b'mod kliniku bejn medicina u oħra.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↑ 25% rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
SUSTANZI OHRA		
ANTI-KONVULŻIVI		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Ma ġewx studjati. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' dawn l-antikongulżivi minħabba li l-ġhotti tagħhom flimkien jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3).
SUSTANZI AZOLE KONTRA L-MOFFA		
Ketoconazole* [#] 400 mg darba kuljum	ketoconazole AUC ↓ 24% ketoconazole C _{min} ↓ 66% ketoconazole C _{max} ↔ (induzzjoni ta' CYP3A minħabba d-doża qawwija ta' rilpivirine fl-istudju) rilpivirine AUC ↑ 49% rilpivirine C _{min} ↑ 76% rilpivirine C _{max} ↑ 30% (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A)	Bid-doża rrakkomandata ta' 25 mg darba kuljum ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta rilpivirine jingħata flimkien ma' ketoconazole.
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Ma ġewx studjati. L-użu ta' EDURANT flimkien ma' sustanzi azole kontra l-moffa jista' jikkawża žieda fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifabutin* 300 mg darba kuljum [†] 300 mg darba kuljum (+ 25 mg rilpivirine darba kuljum) 300 mg darba kuljum (+ 50 mg rilpivirine darba kuljum)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin C _{min} ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↓ 42% rilpivirine C _{min} ↓ 48% rilpivirine C _{max} ↓ 31% rilpivirine AUC ↑ 16%* rilpivirine C _{min} ↔* rilpivirine C _{max} ↑ 43%* * meta mqabbla ma' 25 mg rilpivirine waħdu li jingħata darba kuljum (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Matul l-ġhotti flimkien ta' rilpivirine ma' rifabutin, id-doża ta' rilpivirine għandha tiżdied minn 25 mg darba kuljum għal 50 mg darba kuljum. Meta l-ġhotti kongunt ma' rifabutin jitwaqqaf, id-doża ta' rilpivirine għandha tonqos għal 25 mg darba kuljum.

Rifampicin*# 600 mg darba kuljum	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NA rifampicin C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9% 25-desacetyl-rifampicin C _{min} NA 25-desacetyl-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↓ 80% rilpivirine C _{min} ↓ 89% rilpivirine C _{max} ↓ 69% (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' rifampicin minhabba li l-ghoti tagħhom flimkien x'aktarx iwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3).
Rifapentine	Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' rifapentine minhabba li l-ghoti tagħhom flimkien x'aktarx iwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3).
ANTIBIJOTIČI MACROLIDE		
Clarithromycin Erythromycin	Ma ġewx studjati. Hija mistennija zieda fl-esponiment ta' rilpivirine. (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A).	Fejn hu possibbli, għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi bħalma hu azithromycin.
GLUKOKORTIKOJDI		
Dexamethasone (sistemiku, hlief meta jintuża bħala doża wahda)	Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis skont id-doża fil-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' dexamethasone sistemiku (hlief bħala doża wahda) minhabba li l-ghoti tagħhom flimkien jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3). Għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi, b'mod partikolari għal użu għal tul ta' żmien.
IMPEDITURI TAL-POMPA TAL-PROTON		
Omeprazole*# 20 mg darba kuljum	omeprazole AUC ↓ 14% omeprazole C _{min} NA omeprazole C _{max} ↓ 14% rilpivirine AUC ↓ 40% rilpivirine C _{min} ↓ 33% rilpivirine C _{max} ↓ 40% (tnaqqis fl-assorbiment minhabba zieda fil-pH tal-istonku)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' impedituri tal-pompa tal-proton minhabba li l-ghoti tagħhom flimkien x'aktarx li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3).
Lansoprazole Rabeprazole Pantoprazole Esomeprazole	Ma ġewx studjati. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (tnaqqis fl-assorbiment minhabba zieda fil-pH tal-istonku)	
ANTAGONISTI TAR-RIČETTUR H ₂		
Famotidine*# Doża wahda ta' 40 mg li ttieħdet 12-il siegħa qabel rilpivirine	rilpivirine AUC ↓ 9% rilpivirine C _{min} NA rilpivirine C _{max} ↔	It-taħlita ta' rilpivirine u antagonisti tar-ričettur H ₂ għandhom jintużaw b'kawtela partikolari. Għandhom jintużaw biss antagonisti tar-ričettur H ₂ li jistgħu jingħataw darba kuljum. Għandha tintuża skeda stretta ta' għoti ta' doži, b'tehid tal-antagonisti tar-ričettur H ₂ mill-anqas 12-il siegħa qabel jew mill-anqas 4 sigħat wara rilpivirine.
Famotidine*# Doża wahda ta' 40 mg li ttieħdet sagħtejn qabel rilpivirine	rilpivirine AUC ↓ 76% rilpivirine C _{min} NA rilpivirine C _{max} ↓ 85% (tnaqqis fl-assorbiment minhabba zieda fil-pH tal-istonku)	
Famotidine*# Doża wahda ta' 40 mg li ttieħdet 4 sigħat wara rilpivirine	rilpivirine AUC ↑ 13% rilpivirine C _{min} NA rilpivirine C _{max} ↑ 21%	

Cimetidine Nizatidine Ranitidine	Ma ġewx studjati. (tnaqqis fl-assorbiment minhabba żieda fil-pH tal-istonku)	
ANTAĊIDI		
Antaċidi (eż., aluminium jew magnesium hydroxide, calcium carbonate)	Ma ġewx studjati. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (tnaqqis fl-assorbiment minhabba żieda fil-pH tal-istonku)	It-taħlita ta' rilpivirine u antaċidi għandha tintuża b'kawtela partikolari. L-antaċidi għandhom jingħataw biss mill-anqas sagħtejn qabel jew mill-anqas 4 sigħat wara rilpivirine.
ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI		
Methadone* 60-100 mg darba kuljum, doża individwalizzata	R(-) methadone AUC ↓ 16% R(-) methadone C _{min} ↓ 22% R(-) methadone C _{max} ↓ 14% rilpivirine AUC ↔* rilpivirine C _{min} ↔* rilpivirine C _{max} ↔* * ibbażat fuq kontrolli storiċi	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' rilpivirine meta jinbada l-għoti ta' methadone flimkien miegħu. Madankollu, huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba li terapija ta' manteniment ta' methadone jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata f'xi pazjenti.
ANTIARRITMIĊI		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	M'hemmx bżonn aġġustament fid-doża.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatran etexilate	Ma ġiex studjat. Riskju ta' żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma ma jistax jigi' eskluż (inibizzjoni ta' P-gp tal-intestini)	It-taħlita ta' rilpivirine u dabigatran etexilate għandha tintuża b'kawtela.
ANTIDIJABETIĊI		
Metformin* 850 mg doża waħda	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
PRODOTTI MAGHMULA MILL-HXEJJEX		
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' prodotti li fihom St John's wort minhabba li l-għoti tagħhom flimkien jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3).
ANALĠEŻIĊI		
Paracetamol* [#] Doża waħda ta' 500 mg	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↑ 26% rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
KONTRAĊETTIVI MILL-HALQ		
Ethinylestradiol* 0.035 mg darba kuljum Norethindrone* 1 mg darba kuljum	ethinylestradiol AUC ↔ ethinylestradiol C _{min} ↔ ethinylestradiol C _{max} ↑ 17% norethindrone AUC ↔ norethindrone C _{min} ↔ norethindrone C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↔* rilpivirine C _{min} ↔* rilpivirine C _{max} ↔* * ibbażat fuq kontrolli storiċi	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

IMPEDITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE		
Atorvastatin* [#] 40 mg darba kuljum	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15% atorvastatin C _{max} ↑ 35% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↓ 9%	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE TAT-TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil* [#] Doża waħda ta' 50 mg	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Vardenafil Tadalafil	Ma ġewx studjati.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

* L-interazzjoni bejn rilpivirine u l-prodott mediċinali ġiet evalwata fi studju kliniku. L-interazzjonijiet l-oħra kollha murija bejn mediċina u oħra huma mbassra.

[#] Dan l-istudju ta' interazzjoni sar b'doża oġhla mid-doża rakkomandata għal rilpivirine li tistma l-effett massimu fuq il-prodott mediċinali mogħti flimkien miegħu. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża tapplika għad-doża rakkomandata ta' 25 mg ta' rilpivirine darba kuljum.

† Dan l-istudju ta' interazzjoni sar b'doża oġhla mid-doża rakkomandata għal rilpivirine.

Prodotti mediċinali li jkawlu l-QT

Hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar il-possibbiltà ta' interazzjoni farmakodinamika bejn rilpivirine u prodotti mediċinali li jkawlu l-intervall QTc tal-ECG. Fi studju ta' individwi f'saħħithom, dożi ta' rilpivirine akbar mid-doża terapewtika (75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum) intwerew li jkawlu l-intervall QTc tal-ECG (ara sezzjoni 5.1). EDURANT għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodott mediċinali magħruf li għandu riskju ta' Torsade de Pointes.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont moderat ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' rilpivirine (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2). Esponimenti aktar baxxi ta' rilpivirine kienu osservati waqt it-tqala, għalhekk il-viral load għandu jiġi sorveljat mill-qrib.

Studji f'annimali ma wrewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' rilpivirine jista' jitleqq matul it-tqala, jekk ikun meħtieġ.

Treddigh

Mhux magħruf jekk rilpivirine jgħodgx fil-halib tas-sider tal-bniedem. Rilpivirine jitleqha fil-halib tal-firien. Minhabba l-possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi fi trabi li jitreddgħu, l-ommijiet għandhom jiġu avżati biex ma jreddgħux jekk ikunu qed jieħdu rilpivirine.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda dejta dwar il-bnedmin rigward l-effett ta' rilpivirine fuq il-fertilità. Ma dehru l-ebda effetti klinikament rilevanti fuq il-fertilità fi studji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

EDURANT m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, għeja kbira, sturdament u hedla tan-nghas ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jiehdu EDURANT u għandhom jiġu kkunsidrati meta wiehed jevalwa jekk il-pazjent għandux il-hila li jsuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Matul il-programm ta' żvilupp kliniku (1,368 pazjent fil-provi kkontrollati tal-fażi 3 TMC278-C209 (ECHO) u TMC278-C215 (THRIVE)) 55.7% tal-individwi kellhom mill-anqas reazzjoni avversa wahda għall-medicina (ara sezzjoni 5.1). L-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina rrappurtati b'mod frekwenti (ADRs - *adverse drug reactions*) ($\geq 2\%$) li mill-anqas kienu ta' intensità moderata kienu depressjoni (4.1%), uġiġh ta' ras (3.5%), insomnija (3.5%), raxx (2.3%), u uġiġh fl-addome (2.0%). L-aktar ADRs frekwenti serji marbuta mat-trattament ġew irrappurtati f'7 (1.0%) pazjenti li kienu qed jirċievu rilpivirine. It-tul ta' żmien medjan ta' esponiment għal pazjenti fil-fergħa ta' rilpivirine u fil-fergħa ta' efavirenz kien ta' 104.3 u 104.1 ġimġha, rispettivament. Il-maġġorparti tal-ADRs sehhew fl-ewwel 48 ġimġha ta' kura.

Anormalitajiet kliniċi tal-laboratorju magħżula li jitfaċċaw minhabba t-trattament (ta' grad 3 jew grad 4), meqjusa bħala ADRs, irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'EDURANT kienu żieda fl-amylase tal-frixa (3.8%), żieda fl-AST (2.3%), żieda fl-ALT (1.6%), żieda fil-kolesterol LDL (stat ta' sawm, 1.5%), tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demem bojod (1.2%), żieda fil-lipase (0.9%), żieda fil-bilirubin (0.7%), żieda fit-trigliceridi (stat ta' sawm, 0.6%), żieda fl-emoglobina (0.1%), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (0.1%), u żieda fil-kolesterol totali (stat ta' sawm, 0.1%).

Reazzjonijiet avversi fil-qosor miġbura f'tabella

L-ADRs irrappurtati f'pazjenti adulti kkurati b'rilpivirine huma mqassra fit-Tabella 2. Għażla ta' anormalitajiet kliniċi tal-laboratorju li fiġġu minhabba l-kura (ta' grad 3 jew grad 4), u li huma kkunsidrati bħala ADRs, huma inklużi f'nota tal-qiegħ taht it-tabella 2. L-ADRs huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC) u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). F'kull grupp ta' frekwenza l-ADRs huma ppreżentati skont il-frekwenza tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizżlin l-ewwel.

Tabella 2: ADRs irrappurtati f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura b'medicini antiretrovirali qabel ikkurati b'Rilpivirine (għabra ta' dejta mill-analiżi tal-ġimġha 96 mill-provi ta' Fażi 3 ECHO u THRIVE) N=686		
Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC)	Kategorija ta' Frekwenza	L-ADRs (Rilpivirine + BR)
Disturbi fid-demem u s-sistema limfatika	komuni	tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem tnaqqis fl-emoglobina tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits
Disturbi fis-sistema immuni	mhux komuni	sindrome ta' riattivazzjoni immunitarja
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	komuni ħafna	żieda fil-kolesterol totali (stat ta' sawm) żieda fil-kolesterol LDL (stat ta' sawm)
	komuni	tnaqqis fl-aptit żieda fit-triglycerides (stat ta' sawm)
Disturbi psikjatriċi	Komuni ħafna	insomnija

	komuni	holm mhux normali depressjoni disturbi fl-irqad burdata depressa
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni hafna	uġigh ta' ras sturdament
	komuni	hedla tan-nghas
Disturbi gastro-intestinali	komuni hafna	nawsja żieda fl-amylase tal-frixa
	komuni	uġigh fl-addome rimettar żieda fil-lipase skonfort fl-addome ħalq xott
Disturbi Epatobiljari	komuni hafna	żieda fit-transaminases
	komuni	żieda fil-bilirubin
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	komuni	raxx
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	komuni	gheja

BR=skeda ta' mediċini fl-isfond

N=numru ta' individwi

Anormalitajiet tal-laboratorju

Fil-fergħa ta' kura b'rilpivirine fl-analiżi tal-ġimgha 96 tal-provi ta' Fażi 3 ECHO u THRIVE, il-bidla medja mil-linja bażi fil-kolesterol totali (stat ta' sawm) kienet ta' 5 mg/dl, fil-kolesterol HDL (stat ta' sawm) kienet ta' 4 mg/dl, fil-kolesterol LDL (stat ta' sawm) kienet ta' 1 mg/dl, u fit-triglicerides (stat ta' sawm) kienet ta' -7 mg/dl.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni qawwija fiż-żmien meta tinbeda terapija antiretrovali mħallta (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika (b'età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena)

TMC278-C213 Koorti 1

Il-valutazzjoni tas-sigurtà hija bbażata fuq l-analiżi tal-ġimgha 48 tal-prova TMC278-C213 Koorti 1, ta' fażi 2 b'fergħa wahda, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża, li fiha 36 pazjent adoloxxenti infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament b'antiretrovirali qabel u jiżnu mill-inqas 32 kg rċivew rilpivirine (25 mg darba kuljum) flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 5.1). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' esponiment tal-pazjenti kien 63.5 ġimghat. Ma kien hemm l-ebda pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba ADRs. Ma ġew identifikati l-ebda ADRs godda meta mqabbla ma dawk li deheru fl-adulti.

Il-parti l-kbira tal-ADR irrappurtati fi Studju TMC278-C213 Koorti 1 kienu ta' grad 1 jew 2. L-aktar ADRs komuni (il-grad kollha, aktar minn jew ta' 10%) kienu uġigh ta' ras (19.4%), depressjoni (19.4%), hedla tan-nghas (13.9%), u nawsjia (11.1%). Ma ġew irrappurtati l-ebda anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 3-4 għal AST/ALT jew ADRs ta' grad 3-4 ta' żieda fit-transaminase.

Ma ġie identifikat l-ebda tħassib ġdid dwar sigurtà fl-analiżi ta' ġimgha 240 tal-prova TMC278-C213 Koorti 1 fl-adoloxxenti.

Popolazzjoni pedjatrika (minn 2 sa inqas minn 12-il sena)

TMC278-C213 Koorti 2

Koorti 2 tal-prova ta' fażi 2 open-label ta' ferġha waħedha, TMC278-C213 kienet iddisinjata biex tevalwa s-sigurtà tad-dożi ta' rilpivirine aġġustati skont il-piż ta' 12.5, 15, u 25 mg darba kuljum fi trattament antiretrovirali ta' pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament qabel (minn età ta' 6 sa inqas minn 12-il sena u li jiżnu tal-inqas 17-il kg) (ara sezzjoni 5.1). Id-dewmien ta' esponiment medjan għal pazjenti fl-analiżi ta' ġimgha 48 (inkluż l-estensjoni ta' wara ġimgha 48) kien ta' 69.5 (firxa 35 sa 218) ġimghat.

L-ADRs kollha kienu ħfief jew moderati. L-ADRs irrappurtati f' mill-inqas 2 parteċipanti, irrappurtati mis-severità kienu: tnaqqis fl-aptit (3/18, 16.7%), rimettar (2/18, 11.1%), żieda fl-ALT (2/18, 11.1%), żieda fl-AST (2/18, 11.1%), u raxx (2/18, 11.1%). Ma kienx hemm pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba l-ADRs. Ma giet identifikata l-ebda ADR ġdida meta mqabbla ma' dawk osservati fl-adulti.

TMC278HTX2002

Il-prova ta' fażi 2 open-label ta' ferġha waħedha, TMC278HTX2002, kienet iddisinjata biex tevalwa s-sigurtà tad-dożi ta' rilpivirine aġġustati skont il-piż ta' 12.5, 15, u 25 mg darba kuljum f' pazjenti infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku (minn età ta' 2 sa inqas minn 12-il sena u li jiżnu tal-inqas 10 kg) (ara sezzjoni 5.1). Id-dewmien ta' esponiment medjan għal pazjenti fl-analiżi ta' ġimgha 48 kien ta' 48.4 (firxa 47 sa 52) ġimghat.

L-ADRs kollha kienu ħfief jew moderati. L-ADRs irrappurtati f' mill-inqas 2 parteċipanti, irrappurtati mis-severità kienu: rimettar (4/26, 15.4%), uġiġ addominali (3/26, 11.5%), dardir (2/26, 7.7%), żieda fl-ALT (3/26, 11.5%), żieda fl-AST (2/26, 7.7%), u tnaqqis fl-aptit (2/26, 7.7%). Ma kienx hemm pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba l-ADRs. Ma giet identifikata l-ebda ADR ġdida meta mqabbla ma' dawk osservati fl-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rilpivirine fi tfal li għandhom inqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 14-il kg għadhom ma ġewx iddeterminati.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B u/jew C

F'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B jew C li kienu qed jingħataw rilpivirine, l-inċidenza ta' żieda fl-enzimi tal-fwied kienet oġġla milli f'pazjenti li kienu qed jingħataw rilpivirine u li ma kinux koinfettati. Din l-osservazzjoni kienet l-istess fil-ferġha ta' efavirenz. L-esponiment farmakokinetiku ta' rilpivirine f'pazjenti koinfettati kien jixbah lil dak f'pazjenti mingħajr koinfezzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' **Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għat-teħid ta' doża eċċessiva ta' EDURANT. Esperjenza b'dożi eċċessivi ta' rilpivirine fil-bnedmin hija limitata. Sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jinkludu uġiġ ta' ras, nawsja, sturdament u/jew ħolm mhux normali. Trattament ta' doża eċċessiva b'rilpivirine jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' support li jinkludu monitoraġġ għas-sinjali tal-ħajja u tal-ECG (l-intervall QT) kif ukoll osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Immaniġġar addizzjonali għandu jsir skont kif ikun indikat b'mod kliniku jew skont kif ikun irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali dwar avvalenament, fejn dan ikun disponibbli. Minhabba li rilpivirine jintrabat b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma, id-dijaliżi x'aktarx ma twassalx għal tneħħija sinifikanti tas-sustanza attiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, impeditur ta' reverse transcriptase mhux nucleoside, Kodiċi ATC: J05AG05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rilpivirine huwa diarylpyrimidine NNRTI ta' HIV-1. L-attività ta' rilpivirine hija medjata minn inibizzjoni mhux kompetittiva ta' reverse transcriptase (RT) ta' HIV-1. Rilpivirine ma jinibixxix il-polymerases α , β u γ tad-DNA taċ-ċelluli umani.

Attività antivirali *in vitro*

Rilpivirine wera attività kontra razez ta' HIV-1 tal-laboratorju li jinsabu fin-natura f'linja ta' ċelluli T infettati b'mod akut b'valur EC_{50} medjan għal HIV-1/IIIB ta' 0.73 nM (0.27 ng/ml). Għalkemm rilpivirine wera attività limitata *in vitro* kontra HIV-2 b'valuri EC_{50} fuq medda bejn 2,510 u 10,830 nM (920 sa 3,970 ng/ml), il-kura tal-infezzjoni ta' HIV-2 b'rilpivirine mhijiex rakkomandata fin-nuqqas ta' dejta klinika.

Rilpivirine wera wkoll attività antivirali kontra grupp sostanzjali ta' iżolati primarji tal-grupp M (sottotip A, B, C, D, F, G, H) ta' HIV-1 b'valuri EC_{50} fuq medda bejn 0.07 u 1.01 nM (0.03 sa 0.37 ng/ml) u iżolati primarji tal-grupp O b'valuri EC_{50} fuq medda bejn 2.88 u 8.45 nM (1.06 sa 3.10 ng/ml).

Reżistenza

F'koltura taċ-ċelluli

Razez reżistenti għal rilpivirine ntgħażlu f'koltura ta' ċelluli li bdew minn HIV-1 minn oriġini differenti li jinstab fin-natura u sottotipi kif ukoll HIV-1 reżistenti għal NNRTI. L-aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza li feġġew li kienu osservati b'mod komuni kienu jinkludu L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C u M230I.

Reżistenza għal rilpivirine kienet stabbiltà fil-bidla (FC- fold change) fil-valur EC_{50} 'il-fuq mill-punt ta' riferiment (BCO – biological cut-off) tal-analiżi.

F'individwi adulti li qatt ma ħadu kura qabel

Għall-analiżi ta' reżistenza, definizzjoni ta' falliment viroloġiku li giet użata kienet usa minn dik użata fl-analiżi ta' effikċja primali. F'analizi ta' gabra ta' dejta ta' gimgha 48 dwar reżistenza mill-provi tal-faži 3, 62 (minn total ta' 72) falliment viroloġiku fil-fergħa ta' rilpivirine kellhom dejta dwar reżistenza fil-linja bażi u fiż-żmien tal-falliment. F'dan l-analiżi, il-mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza (RAMs) għall-NNRTI li żviluppaw f'mill-inqas 2 fallimenti viroloġiċi b'rilpivirine kienu: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y u F227C. Fil-provi, il-preżenza tal-mutazzjonijiet V90I u V189I, fil-linja bażi, m'affetwatx ir-rispons. Is-sostituzzjoni E138K ħarġet l-iktar frekwenti waqt il-kura b'rilpivirine, komunement ikkombinat bis-sostituzzjoni M184I. Fl-analiżi ta' gimgha 48, 31 minn 62 fallimenti viroloġiċi b'rilpivirine kellhom RAMs għal NNRTI u NRTI fl-istess ħin; 17 minn dawk il-31 kellhom il-kombinazzjoni ta' E138K u M184I. Il-mutazzjonijiet l-iktar komuni kienu l-istess fl-analiżi ta' gimgha 48 kif ukoll ta' gimgha 96.

Fl-analiżi miġbura ta' gimgha 96 dwar reżistenza, rati iktar baxxi ta' falliment viroloġiku ġew osservati fit-tieni 48 gimgha milli fl-ewwel 48 gimgha ta' kura. Mill-analiżi ta' bejn gimgha 48 u 96, 24 (3.5%) u 14 (2.1%) ta' fallimenti viroloġiċi addizzjonali sehhew fil-fergħat ta' kura b'rilpivirine u efavirenz, rispettivament. Minn dawn il-fallimenti viroloġiċi, 9 minn 24 u 4 minn 14 sehhew f'pazjenti b'tagħbija virali fil-linja bażi ta' < 100,000 kopji/ml, rispettivament.

F'individwi pedjatriċi ta' 12 sa inqas minn 18-il sena li qatt ma jkunu ħadu trattament qabel

Fl-analiżi ta' reżistenza tal-gimgha 240 tal-Koorti 1 ta' TMC278-C213, mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza (RAMs, *resistance-associated mutations*) għal rilpivirine ġew osservati f'46.7% (7/15) tal-

individwi b'falliment viroloġiku u *data* ġenotipika wara l-linja bażi. L-individwi kollha b'RAMs għal rilpivirine kellhom ukoll mill-inqas RAM waħda għal NRTI li feġġet minhabba t-trattament fl-aħħar punt ta' żmien wara l-linja bażi b'*data* ġenotipika.

F'individwi pedjatriċi ta' 6 sa inqas minn 12-il sena li qatt ma jkunu ħadu trattament qabel
Fil-analiżi ta' reżistenza tal-Koorti 2 ta' TMC278-C213, RAMs għal rilpivirine ġew osservati f'83.3% (5/6) tal-individwi b'*data* ġenotipika wara l-linja bażi; minn dawn, 2/6 seħħu fl-ewwel 48 ġimgħa u 4 individwi b'RAMs għal rilpivirine kellhom ukoll mill-inqas RAM waħda għal NRTI li feġġet minhabba t-trattament fl-aħħar punt ta' żmien wara l-linja bażi b'*data* ġenotipika.

F'individwi pedjatriċi soppressi b'mod viroloġiku ta' età ta' 2 sa inqas minn 12-il sena
Fil-prova TMC278HTX2002, l-ebda indi vidwu ma esperjenza falliment viroloġiku u ma ġiet osservata l-ebda reżistenza li feġġet mat-trattament.

Meta wiehed jikkunsidra d-dejta kollha *in vitro* u *in vivo* disponibbli f'individwi li qatt ma ħadu kura qabel, il-mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza li ġejjin, meta jkunu preżenti fil-linja bażi, jistgħu jaffettwaw l-attività ta' rilpivirine: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, u M230L. Dawn il-mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal rilpivirine għandhom iservu biss ta' gwida għall-użu ta' EDURANT fil-popolazzjoni li qatt ma ħadet kura qabel. Dawn il-mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza nkisbu minn dejta *in vivo* li kienet tinvolvi biss individwi li qatt ma kienu ħadu kura qabel u għalhekk ma tistax tintuża biex tbassar l-attività ta' rilpivirine f'individwi li fallelw b'mod viroloġiku skeda ta' kura b'mediċini antiretrovirali.

Bhal fil-każ ta' prodotti mediċinali antiretrovirali ohra, l-ittestjar għar-reżistenza għandu jservi ta' gwida għall-użu ta' EDURANT.

Reżistenza inkroċjata

Virus b'mutazzjoni mmirata lejn is-sit ta' NNRTI

Fi grupp ta' 67 razza tal-laboratorju rikombinanti ta' HIV-1 b'mutazzjoni waħda assoċjata ma' reżistenza fil-pożizzjonijiet RT assoċjati ma' reżistenza għal NNRTI, inkluż K103N u Y181C li jinstabu bl-aktar mod komuni, rilpivirine wera attività antivirali kontra 64 (96%) waħda minn dawn ir-razez. Il-mutazzjonijiet singoli assoċjati ma' reżistenza li kienu assoċjati ma' telf ta' suxxettibilità għal rilpivirine kienu: K101P, Y181I u Y181V. Is-sostituzzjoni K103N waħdu ma rriżultax f'nuqqas fis-suxxettibilità għal rilpivirine, imma l-kombinazzjoni ta' K103N u L100I irriżulta f'naqqas ta' 7 darbiet fis-suxxettibilità għal rilpivirine.

Iżolati kliniċi rikombinanti

Rilpivirine żamm is-sensittività ($FC \leq BCO$) kontra 62% mill-4,786 iżolat kliniku rikombinanti ta' HIV-1 reżistenti għal efavirenz u/jew nevirapine.

Pazjenti adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura qabel

Fil-ġabra ta' analiżi ta' reżistenza fil-ġimgħa 96 mill-provi tal-fażi 3 (ECHO u THRIVE), 42 minn 86 individwu b'falliment viroloġiku li kienu qed jiehdu rilpivirine urew reżistenza għal rilpivirine li bdiet ħierġa waqt il-kura (analiżi ġenotipika). F'dawn il-pazjenti, reżistenza inkroċjata fenotipika għal NNRTIs ohra ġiet innutata kif imiss: etravirine 32/42, efavirenz 30/42, u nevirapine 16/42. F'pazjenti li għandhom tagħbija virali fil-linja bażi ta' $\leq 100,000$ kopji/ml, 9 minn 27 pazjent b'falliment viroloġiku għal rilpivirine urew reżistenza li bdiet ħierġa waqt il-kura għal rilpivirine (analiżi ġenotipika), bil-frekwenza ta' reżistenza inkroċjata fenotipika kif imiss: etravirine 4/9, efavirenz 3/9, u nevirapine 1/9.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

L-effett ta' rilpivirine fid-doża rrakkomandata ta' 25 mg darba kuljum fuq l-intervall QTcF kien evalwat fi studju *randomised, crossover*, ikkontrollat bi placebo u b'mod attiv (moxifloxacin 400 mg darba kuljum) f'60 adult f'saħħtu, bi 13-il kejl tul perijodu ta' 24 siegħa fl-istat fiss. EDURANT fid-doża rrakkomandata ta' 25 mg darba kuljum ma kienx assoċjat ma' effett klinikament rilevanti fuq il-QTc.

Meta kienu studjati doži sopraterapewtiċi ta' 75 mg darba kuljum u ta' 300 mg darba kuljum ta' rilpivirine f'adulti f'saħħithom, id-differenzi massimi medji mqabbla għall-hin (95% *upper confidence bound*) fl-intervall QTcF mill-plaċebo wara li għet ikkoreġuta l-linja bażi kienu 10.7 (15.3) u 23.3 (28.4) ms, rispettivament. L-għoti ta' 75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum ta' rilpivirine fl-istat fiss wassal għal C_{max} medja madwar 2.6-drabi u 6.7 drabi oghla, rispettivament, mis- C_{max} medja fl-istat fiss osservata bid-doża rrakkomandata ta' 25 mg darba kuljum ta' rilpivirine.

Effikaċja u sigurtà klinika

Popolazzjoni adulta

Individwi adulti li qatt ma ħadu kura qabel

L-evidenza tal-effikaċja ta' rilpivirine hija bbażata fuq l-analiżi ta' dejta ta' 96 ġimgħa minn żewġ provi tal-fażi 3 *randomised, double-blinded*, ikkontrollati b'mod attiv, TMC278-C209 (ECHO) u TMC278-C215 (THRIVE). Il-provi kienu mfassla b'mod identiku, hlief għall-iskeda ta' kura fl-isfond (BR). Fl-analiżi tal-effikaċja fil-ġimgħa 96, ir-rata ta' rispons viroloġiku [tagħbija virali kkonfermata li ma tistax titkejjel (< 50 HIV-1 RNA kopja/ml)] għet evalwata f'pazjenti li kienu qed jirċievu rilpivirine 25 mg darba kuljum flimkien ma' BR versus pazjenti li kienu qed jirċievu efavirenz 600 mg darba kuljum flimkien ma' BR. Effikaċja tixxiebah għal rilpivirine dehret f'kull prova, bir-riżultat li ntwera nuqqas ta' inferjorità għal efavirenz.

Pazjenti infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura antiretrovirali qabel u li kellhom RNA ta' HIV-1 ta' $\geq 5,000$ kopja/ml iddaħħlu fl-istudju u sarilhom eżami dwar is-suxxettibbiltà tagħhom għal N(t)RTIs u għan-nuqqas ta' mutazzjonijiet speċifiċi assoċjati ma' rezistenza għal NNRTI. F'ECHO, il-BR kien dejjem l-istess bl-N(t)RTIs tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' emtricitabine. Fi THRIVE, il-BR kien jikkonsisti f'żewġ N(t)RTIs magħżulin mill-investigatur: tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' emtricitabine jew zidovudine flimkien ma' lamivudine jew abacavir flimkien ma' lamivudine. F'ECHO, ir-*randomisation* kienet ikklassifikata permezz ta' eżami tat-tagħbija virali. Fi THRIVE, ir-*randomisation* kienet ikklassifikata permezz ta' eżami tat-tagħbija virali u tal-BR b'N(t)RTI.

Din l-analiżi kienet tinkludi 690 pazjent f'ECHO u 678 pazjent fi THRIVE li kienu temmew 96 ġimgħa ta' kura jew li waqfu qabel.

Fil-ġabra ta' analiżi minn ECHO u THRIVE, karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi ġew ibbilanċjati bejn il-fergħa ta' rilpivirine u l-fergħa ta' efavirenz. Tabella 3 turi għażla ta' karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi ta' pazjenti fil-fergħat ta' rilpivirine u ta' efavirenz.

Tabella 3: Karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi ta' individwi adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura antiretrovirali qabel fil-provi ECHO u THRIVE (ġabra ta' analiżi)		
	Ġabra ta' dejta mill-provi ECHO u THRIVE	
	Rilpivirine + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
Karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi		
Linja bażi medjana ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma (medda), $\log_{10}$ kopji/ml	5.0 (2-7)	5.0 (3-7)
Linja bażi medjana tal-ġhadd taċ-ċelluli CD4+ (medda), $\times 10^6$ ċellula/l	249 (1-888)	260 (1-1,137)
Perċentwal ta' individwi: b'koinfezzjoni bil-virus tal-epatite B/Ċ	7.3%	9.5%
Perċentwal ta' pazjenti bl-iskedi ta' kura fl-isfond li ġejjin:		
tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' emtricitabine	80.2%	80.1%
zidovudine flimkien ma' lamivudine	14.7%	15.1%
abacavir flimkien ma' lamivudine	5.1%	4.8%

BR=skeda ta' kura fl-isfond

It-tabella 4 hawn taħt turi r-riżultati tal-analiżi ta' effikaċja fil-ġimgħa 48 u fil-ġimgħa 96 għall-pazjenti kkurati b'rilpivirine u għall-pazjenti kkurati b'efavirenz mid-dejta miġbura mill-provi ECHO

u THRIVE. Ir-rata ta' rispons (tagħbija virali kkonfermata li ma tistax titkejjel < 50 HIV-1 RNA kopja/ml) f'gimgha 96 kienet komparabbli bejn il-fergħa ta' rilpivirine u l-fergħa ta' efavirenz. L-inċidenza ta' falliment viroloġiku kienet oghla fil-fergħa ta' rilpivirine milli fil-fergħa ta' efavirenz fil-gimgha 96; iżda il-maġġorparti tal-fallimenti viroloġiċi sehhew fl-ewwel 84 gimgha ta' kura. Twaqqif minhabba avvenimenti avversi kien oghla fil-fergħa ta' efavirenz f'gimgha 96 milli fil-fergħa ta' rilpivirine. Il-maġġorparti ta' dawn it-twaqqif sehhew fl-ewwel 48 gimgha ta' kura.

Tabella 4: Riżultat viroloġiku f'individwi adulti mill-provi ECHO u THRIVE (ġabra ta' dejta fil-gimgha 48 (primarja) u analiżi fil-gimgha 96; ITT-TLOVR*)						
	Riżultat fl-analiżi fil-gimgha 48			Riżultat fl-analiżi fil-gimgha 96		
	Rilpivirine + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Differenza osservata (95% CI) ±	Rilpivirine + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Differenza osservata (95% CI) ±
Rispons (ikkonfermat < 50 HIV-1 RNA kopja/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)
Nuqqas ta' rispons						
Falliment viroloġiku [†]						
Ġenerali	9.0% (62/686)	4.8% (33/682)	MS	11.5% (79/686)	5.9% (40/682)	MS
≤ 100,000	3.8% (14/368)	3.3% (11/330)	MS	5.7% (21/368)	3.6% (12/329)	MS
> 100,000	15.1% (48/318)	6.3% (22/352)	MS	18.2% (58/318)	7.9% (28/353)	MS
Mewt	0.1% (1/686)	0.4% (3/682)	MS	0.1% (1/686)	0.9% (6/682)	MS
Waqfien minhabba każ avvers (AE)	2.0% (14/686)	6.7% (46/682)	MS	3.8% (26/682)	7.6% (52/682)	MS
Waqfien minhabba raġuni mhux AE [‡]	4.5% (31/686)	5.7% (39/682)	MS	7.0% (48/682)	8.1% (55/682)	MS
Rispons skont is-sottokategorija						
Skont l-isfond NRTI						
Tenofovir/emtricitabine	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)
Zidovudine/lamivudine	87.1% (88/101)	80.6% (83/103)	6.5 (-3.6; 16.7)	81.2% (82/101)	76.7% (79/103)	4.5% (-6.8; 15.7)
Abacavir/lamivudine	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)
Skont it-tagħbija virali fil-linja bażi (kopji/ml)						
≤ 100,000	90.2% (332/368)	83.6% (276/330)	6.6 (1.6; 11.5)	84.0% (309/368)	79.9% (263/329)	4.0 (-1.7; 9.7)
> 100,000	77.4% (246/318)	81.0% (285/352)	-3.6 (-9.8; 2.5)	70.1% (223/318)	75.4% (266/353)	-5.2 (-12.0; 1.5)
Skont l-ghadd CD4 fil-linja bażi (x 10⁶ ċelluli/l)						
< 50	58.8% (20/34)	80.6% (29/36)	-21.7 (-43.0; -0.5)	55.9% (19/34)	69.4% (25/36)	-13.6 (-36.4; 9.3)
≥ 50-< 200	80.4% (156/194)	81.7% (143/175)	-1.3 (-9.3; 6.7)	71.1% (138/194)	74.9% (131/175)	-3.7 (-12.8; 5.4)
≥ 200-< 350	86.9% (272/313)	82.4% (253/307)	4.5 (-1.2; 10.2)	80.5% (252/313)	79.5% (244/307)	1.0 (-5.3; 7.3)
≥ 350	90.3% (130/144)	82.9% (136/164)	7.4 (-0.3; 15.0)	85.4% (123/144)	78.7% (129/164)	6.8 (-1.9; 15.4)

BR, background regimen=skeda ta' kura fl-isfond; CI, confidence interval=interval ta' kunfidenza; N=numru ta' individwi skont il-grupp ta' kura; MS=Mhux stabbilit

* żmien mahsub għall-ghoti tal-kura mqabbel ma' telf ta' rispons viroloġiku.

± Fuq il-bażi ta' approssimazzjoni normali.

§ L-individwi kisbu rispons viroloġiku (żewġ tagħbijiet virali konsekuttivi ta' < 50 kopja/ml) u żammewh sal-gimgha 48/96.

Differenza mbassra fir-rati ta' rispons (95% CI): għall-analiżi tal-gimgha 48: 1.6% (-2.2%; 5.3%) u għall-analiżi tal-gimgha 96: -0.4% (-4.6%; 3.8%); għat-tnejn valur $p < 0.0001$ (mhux inferjuri b'margini ta' 12%) mill-mudell ta' rigressjoni loġistika, inkluż fatturi ta' klassifikazzjoni u studju.

† Falliment viroloġiku fl-analiżi ta' effikaċja miġbura: tinkludi individwi li reġġu lura għal li kienu (tagħbija virali kkonfermata ta' ≥ 50 kopja/ml wara li kienu rrispondew għall-kura) jew li qatt ma kienu ġew soppressi (l-ebda tagħbija virali kkonfermata ta' < 50 kopja/ml, kemm jekk il-kura għadha għaddejja kif ukoll jekk twaqqfet minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja).

‡ eż., ma ġewx segwiti, ma ħadux il-medicina kif suppost, irtiraw il-kunsens.

Fil-gimgha 96, il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd taċ-ċelluli CD4+ kienet $+228 \times 10^6$ ċelluli/l fil-fergħa ta' rilpivirine u $+219 \times 10^6$ ċelluli/l fil-fergħa ta' efavirenz fil-ġabra ta' analiżi mill-provi ECHO u THRIVE [stima ta' differenza fil-kura (95% CI): 11.3 (-6.8; 29.4)].

Mill-analiżi ta' reżistenza miġbura tal-gimgha 96, ir-riżultat ta' reżistenza għal pazjenti li fallew b'mod viroloġiku definit fi protokoll, u ġenotipi akkoppjati (linja bażi u falliment) huwa muri fit-Tabella 5.

Tabella 5: Riżultat ta' reżistenza permezz ta' reġim ta' sfond NRTI (ġabra ta' analiżi ta' reżistenza tal-gimgha 96 mill-provi tal-ECHO u THRIVE)				
	tenofovir/ emtricitabine	zidovudine/ lamivudine	abacavir/ lamivudine	Kollha*
Ikkurati b'Rilpivirine				
Reżistenza [#] għal emtricitabine/lamivudine % (n/N)	6.9 (38/550)	3.0 (3/101)	8.6 (3/35)	6.4 (44/686)
Reżistenza għal rilpivirine % (n/N)	6.5 (36/550)	3.0 (3/101)	8.6 (3/35)	6.1 (42/686)
Ikkurati b'efavirenz				
Reżistenza għal emtricitabine/lamivudine % (n/N)	1.1 (6/546)	1.9 (2/103)	3.0 (1/33)	1.3 (9/682)
Reżistenza għal efavirenz % (n/N)	2.4 (13/546)	2.9 (3/103)	3.0 (1/33)	2.5 (17/682)

* In-numru ta' pazjenti li fallew b'mod viroloġiku u b'ġenotipi akkoppjati (linja bażi u falliment) kien ta' 71, 11, u 4 għal rilpivirine u 30, 10, u 2 għal efavirenz, għal sistemi ta' tenofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine, u abacavir/lamivudine, rispettivament.

Reżistenza kienet definiti bħala l-ħruġ ta' mutazzjoni assoċjata ma reżistenza fil-falliment.

Għal dawk il-pazjenti li fallew it-terapija b'rilpivirine u li żviluppaw reżistenza għal rilpivirine, ġeneralment irriżultat reżistenza inkroċjata għal NNRTIs (etravirine, efavirenz, nevirapine) approvati oħra.

L-istudju TMC278-C204 kienet prova *randomised*, ikkontrollata b'mod attiv, tal-fażi 2b f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura antiretrovirali qabel li jikkonsisti minn żewġ partijiet: parti inizjali *blinded* biex tinstab id-doża [doži ta' rilpivirine *blinded*] sa 96 gimgha, segwita minn parti fuq perijodu twil ta' żmien *open-label*. Fil-parti *open-label* tal-prova, pazjenti li originarjament kienu *randomised* għal waħda minn tliet doži ta' rilpivirine kienu lkoll ikkurati bi 25 mg ta' rilpivirine darba kuljum flimkien ma' BR, ladarba kienet intgħazlet id-doża għall-istudju tal-fażi 3. Pazjenti fil-fergħa ta' kontroll ingħataw 600 mg ta' efavirenz darba kuljum flimkien ma' BR fiż-żewġ partijiet tal-istudju. Il-BR kien jikkonsisti f'żewġ N(t)RTIs magħżula mill-investigatur: zidovudine flimkien ma' lamivudine jew tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' emtricitabine.

L-istudju TMC278-C204 ġabar fih 368 pazjent adult infettat b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu kura qabel li kellhom RNA ta' HIV-1 ta' $\geq 5,000$ kopja/ml fil-plażma, u li qabel rċewew $\leq$ ġimagħtejn ta' kura b'N(t)RTI jew b'impeditur ta' protease, ma użaw l-ebda NNRTIs qabel u sarilhom eżami ta'

suxxettibbiltà għal N(t)RTI u għan-nuqqas ta' mutazzjonijiet speċifiċi assoċjati ma' rezistenza għal NNRTI.

Fis-96 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/ml li kienu qed jingħataw 25 mg ta' rilpivirine (N=93) imqabbel ma' pazjenti li kienu qed jingħataw efavirenz (N=89) kien ta' 76% u 71%, rispettivament. Iz-żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kienet ta' 146×10^6 ċellula/l f'pazjenti li kienu qed jingħataw 25 mg ta' rilpivirine u ta' 160×10^6 ċellula/l f'pazjenti li kienu qed jingħataw efavirenz.

Minn dawk il-pazjenti li rrispondew għall-kura fil-ġimgha 96, 74% tal-pazjenti li rċewew rilpivirine baqgħu b'tagħbija virali li ma setgħetx titkejjel (< 50 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1) fil-ġimgha 240 meta mqabbel ma' 81% tal-pazjenti li rċewew efavirenz. Ma gie identifikat l-ebda tħassib dwar sigurtà fl-analiżi tal-ġimgha 240.

Popolazzjoni pedjatrika

F'individwi pedjatriċi li qatt ma rċewew trattament minn qabel ta' minn 12 sa inqas minn 18-il sena Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' rilpivirine 25 mg darba kuljum, flimkien ma' BR magħżul mill-investigatur li kien fih żewġ NRTIs, ġew ivvalutati fil-prova TMC278-C213 Koorti 1, b'fergħa waħda, ta' fażi 2, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża, f'individwi adoloxxenti infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament b'antiretrovirali qabel u jiżnu mill-inqas 32 kg. Din l-analiżi kienet tinkludi 36 pazjent li kienu temmew mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament jew waqfu qabel.

Is-36 individwu kellhom medjan ta' età ta' 14.5 snin (firxa: minn 12 sa 17-il sena), u 55.6% kienu nisa, 88.9% kienu Suwed u 11.1% kienu Asjatiċi. Il-medjan tal- linja bażi ta' RNA ta' HIV-1 fil-plasma kien $4.8 \log_{10}$ kopji kull ml, u l-medjan tal-linja bażi tal-għadd ta' ċelluli CD4+ kien 414×10^6 ċellula/l (firxa: 25 sa 983×10^6 ċellula/l).

Tabella 6 tiġbor fil-qosor ir-riżultati viroloġiċi ta' ġimgha 48 u ġimgha 240 għall-prova TMC278-C213 Koorti 1. Sitt individwi waqfu minhabba falliment viroloġiku sa ġimgha 48 u 3 individwi waqfu wara ġimgha 48. Individwu wiehed waqaf minhabba avveniment avvers f'ġimgha 48, u l-ebda individwi oħra ma waqfu minhabba avvenimenti avversi fl-analiżi ta' ġimgha 240.

Tabella 6: Riżultat viroloġiku f'individwi adoloxxenti fil-Koorti 1 ta' TMC278-C213 – analiżi f'ġimgha 48 u ġimgha 240; ITT-TLOVR*

	Ġimgha 48 N=36	Ġimgha 240 N=32
Rispons (ikkonfermati < 50 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1) [§]	72.2% (26/36)	43.8% (14/32)
≤ 100,000	78.6% (22/28)	48% (12/25)
> 100,000	50% (4/8)	28.6% (2/7)
Mingħajr rispons		
Falliment viroloġiku [±]		
Total	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)
Żieda fl-għadd ta' ċelluli CD4+ (medja)	201.2×10^6 ċelluli/l	113.6×10^6 ċelluli/l

N=numru ta' individwi f'kull grupp ta' trattament.

* Żmien ghat-telf ta' rispons viroloġiku fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata.

§ L-individwi kisbu rispons viroloġiku (żewġ ammonti virali konsekuttivi < 50 kopja/ml) u żammewh sa ġimgha 48 u ġimgha 240.

± Falliment viroloġiku fl-analiżi ta' effikaċja: tinkludi individwi li reġa' kellhom ammont virali gholi wara titjib (ammont virali ikkonfermat ≥ 50 kopja/ml wara li kienu rrispondew ghat-trattament) jew li qatt ma kienu soppressi (l-ebda ammont virali kkonfermat < 50 kopja/ml, jew li jkun għadhom għaddejnin jew waqfu minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja).

F'individwi pedjatriċi li qatt ma rċevew trattament minn qabel ta' minn 6 sa inqas minn 12-il sena
Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja tad-dożi ta' rilpivirine aġġustati skont il-piż 12.5, 15, u 25 mg darba kuljum, flimkien ma' BR magħżul mill-investigatur li kien fih żewġ NRTIs, ġew ivvalutati fil-prova TMC278-C213 Koorti 2, b'fergħa waħda, ta' fażi 2, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża, f'individwi pedjatriċi infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu hađu trattament b'antiretrovirali qabel b'età minn 6 sa inqas minn 12-il sena u jiżnu mill-inqas 17-il kg. Din l-analiżi ta' 48 ġimgha kienet tinkludi 18-il individwu, 17 (94.4%) individwi lestew il-perjodu ta' trattament ta' 48 ġimgha, u individwu 1 (5.6%) waqqaf l-istudju kmieni minhabba li lahaq il-punt finali viroloġiku. It-18-il individwu kellhom età medjana ta' 9.0 snin (firxa minn 6 sa 11-il sena), u fil-linja bażi kien ta' 25 kg (firxa minn 17 sa 51 kg). 88.9% kienu Suwed u 38.9% kienu nisa. It-tagħbija virali medjana tal-linja bażi fil-plasma kienet ta' 55 400 (firxa 567-149 000) kopji kull mL, u l-medjan assolut tal-linja bażi tal-għadd ta' ċelluli CD4⁺ kien 432.5 x 10⁶ ċellula/L (firxa: 12-2 068 x 10⁶ ċellula/L).

In-numru ta' individwi b'HIV-1 RNA <50 kopja għal kull mL f'ġimgha 48 kien ta' 13/18 (72.2%), filwaqt li 3/18 (16.7%) individwi kellhom HIV-1 RNA ≥ 50 kopja għal kull mL f'ġimgha 48. Żewġ individwi kellhom tghabija virali nieqsa f'ġimgha 48 iżda baqgħu fl-istudju. It-tghabija virali għal dawn iż-2 individwi kien ta' <50 kopja għal kull mL, wara ġimgha 48. Iż-żieda medjana f'CD4⁺ mil-linja bażi kienet ta' 220 x 10⁶ ċelluli għal kull L (firxa -520 sa 635 x 10⁶ ċelluli għal kull L) f'ġimgha 48.

F'individwi pedjatriċi soppressi b'mod viroloġiku minn età ta' sentejn sa inqas minn 12-il sena
Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' rilpivirine dożi aġġustati skont il-piż 12.5, 15, u 25 mg, flimkien ma' BR magħżul mill-investigatur ġew ivvalutati f'TMC278HTX2002, prova b'fergħa waħda, ta' fażi 2, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'individwi pedjatriċi infettati b'HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku b'età minn 2 sa inqas minn 12-il sena u jiżnu mill-inqas 10 kg. Il-parteciċipanti kollha lestew it-trattament ta' 48 ġimgha.

Is-26 individwu kellhom età medjana ta' 9.9 snin, 61.5% rġiel, 50% Suwed, 26.9% Asjatiċi and 23.1% Bojod. Il-piż medjan fil-linja bażi kien ta' 28.1 kg (firxa minn 16 sa 60 kg). It-tagħbija virali b'HIV-1 tal-linja bażi fil-plasma ma setgħetx tiġi osservata (<50 kopja għal kull mL) f'25 (96.2%) individwu u individwu 1 (3.8%) kellu tghabija virali tal-plażma fil-linja bażi ta' ≥ 50 kopja għal kull mL (125 kopja għal kull mL). Il-medjan assolut tal-linja bażi tal-għadd ta' ċelluli CD4⁺ kien 881.5 x 10⁶ ċellula/L (firxa: 458-1 327 x 10⁶ ċellula/L).

Is-26 individwu ttrattati b'rilpivirine (flimkien ma' BR) ġew soppressi b'mod viroloġiku (tghabija virali fil-plażma ta' <50 kopja għal kull mL) f'ġimgha 48. Il-bidla medjana fl-għadd ta' ċelluli CD4⁺ mil-linja bażi kienet ta' -27.5 x 10⁶ ċelluli għal kull L (firxa -275 sa 279 x 10⁶ ċelluli għal kull L) f'ġimgha 48.

Tqala

Rilpivirine flimkien ma' programm ta' kura fl-isfond ġie valutat fi prova klinika ta' 19-il mara tqila waqt it-tieni u t-tielet trimestru, u wara l-ħlas. It-tagħrif farmakokinetiku juri li l-esponiment totali (AUC) għal rilpivirine bħala parti mill-programm ta' kura antiretrovirali kien madwar 30% inqas waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara l-ħlas (6-12-il ġimgha). Ir-rispons viroloġiku kien ġeneralment preservat matul l-istudju kollu: mit-12-il mara li temmew l-istudju, 10 nisa kienu mrażżna fl-aħħar tal-istudju; fiż-żewġ nisa l-oħra zieda fil-viral load ġiet osservata biss wara l-ħlas, għal mill-inqas mara waħda minhabba aderenza mhux ottimali suspettata. Ma kienx hemm trasmissjoni bejn omm u wild fl-10 trabi kollha li twieldu minn ommijiet li temmew il-prova u li għalihom l-istat ta' HIV kien disponibbli. Rilpivirine kien ittollerat tajjeb waqt it-tqala u wara l-ħlas. Ma kienx hemm riżultati godda

dwar is-sigurtà meta mqabbla mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' rilpivirine f'adulti infettati b'HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' rilpivirine kienu evalwati f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti b'età ta' ≥ 6 snin u li jiżnu ≥ 16 kg infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu trattament b'mediċini antiretrovirali qabel u soppressi b'mod viroloġiku. Esoniment għal rilpivirine generalment kien aktar baxx f'pazjenti infettati b'HIV-1 milli f'individwi f'saħħithom.

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, l-ogħla konċentrazzjoni ta' rilpivirine fil-plażma generalment tinkiseb fi żmien 4-5 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' EDURANT mhijiex magħrufa.

Effett tal-ikel fuq l-assorbiment

L-esoniment għal rilpivirine kien madwar 40% anqas meta EDURANT ingħata fi stat ta' sawm meta mqabbel ma' ikla b'ammont normali ta' kaloriji (533 kkal) jew ikla b'ammont ogħli ta' xaham u kaloriji (928 kkal). Meta EDURANT ingħata ma' xarba ta' nutriment li kien fiha ħafna proteini biss, l-esonimenti kienu 50% aktar baxxi minn meta ngħata ma' ikla. EDURANT **għandu jittiehed ma' ikla** biex jinkiseb l-aħjar assorbiment. Meta wiehed jiehdu EDURANT fi stat ta' sawm jew jiehdu ma' xarba ta' nutriment biss dan jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma, li possibbilment jista' jnaqqas l-effett terapewtiku ta' EDURANT (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

In vitro madwar 99.7% ta' rilpivirine huwa marbut ma' proteini tal-plażma, l-biċċa l-kbira mal-albumin. Id-distribuzzjoni ta' rilpivirine f'kompartimenti minbarra l-plażma (eż. fluwidu tal-moħħ u tas-sinsla, tnixxija tal-passaġġ genitali) ma kinux evalwati fil-bnedmin.

Bijotransformazzjoni

Esperimenti *in vitro* jindikaw li l-biċċa l-kbira ta' rilpivirine tgħaddi minn metabolizmu ossidattiv medjat mis-sistema taċ-ċitokroma P450 (CYP) 3A.

Eliminazzjoni

Il-*half life* terminali ta' rilpivirine hija ta' madwar 45 siegħa. Wara għoti ta' doża waħda ta' rilpivirine ^{14}C mill-ħalq, medja ta' 85% u 6.1% tar-radjuattività setgħet tiġi rkuprata mill-ippurgar u mill-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar rilpivirine mhux mibdul kien jirrappreżenta bejn wiehed u iehor madwar 25% tad-doża mogħtija. Kienu biss traċċi ta' rilpivirine mhux mibdul ($< 1\%$ tad-doża) li setgħu jitkejlu fl-awrina.

Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament antiretrovirali qabel jew soppressi b'mod viroloġiku b'età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 16-il kg li kienu qed jirċievu skeda ta' dożagġ ibbażat fuq il-piż kienet kumparabbli jew ogħla (i.e. AUC kien 39% ogħla, fuq bażi ta' mudellar farmakokinetiku) minn dak miksub f'adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament qabel.

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 6 snin jew li jiżnu inqas minn 16-il kg ma ġewx evalwati formalment f'pazjenti.

Persuni akbar fl-età

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HIV uriet li l-farmakokinetika ta' rilpivirine mhijiex differenti tul il-medda ta' etajiet (18 sa 78 sena) li ġew evalwati, fejn 3 individwi

biss kellhom 65 sena jew aktar. L-ebda aġġustament fid-doża ta' EDURANT ma huwa meħtieġ f'pazjenti akbar fl-età. EDURANT għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Ma kienu osservati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' rilpivirine bejn in-nisa u l-irġiel.

Razza

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni għal rilpivirine f'pazjenti infettati bl-HIV indikat li r-razza ma kellha l-ebda effett rilevanti b'mod kliniku fuq l-esponiment ta' rilpivirine.

Indeboliment tal-fwied

Il-biċċa l-kbira ta' rilpivirine jiġi mmetabolizzat u mneħhi mill-fwied. Fi studju li qabbel 8 pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ A ta' Child-Pugh) ma' 8 individwi jaqblu magħhom bħala kontroll, u 8 pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (punteġġ B ta' Child-Pugh) ma' 8 individwi jaqblu magħhom bħala kontroll, l-esponiment ta' rilpivirine wara hafna doži kien 47% oghla f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied u 5% oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż li l-esponiment farmakoloġikament attiv, minghajr limiti ta' rilpivirine jiżdied b'mod sinifikanti f'indeboliment moderat tal-fwied.

Ma huwa ssuġġerit l-ebda aġġustament fid-doża iżda hija rrakkomandata l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. EDURANT ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (punteġġ Ċ ta' Child-Pugh). Għalhekk, EDURANT mhux rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Koinfezzjoni b'epatite B u/jew b'epatite Ċ

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li koinfezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal rilpivirine.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine ma ġietx studjata f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi. It-tneħħija ta' rilpivirine mill-kliewi hija insinifikanti. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. F'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju, EDURANT għandu jintuża b'kawtela, minhabba li konċentrazzjonijiet tal-plażma jistgħu jiżdiedu bħala riżultat ta' bidla fl-assorbiment, fid-distribuzzjoni u/jew fil-metaboliżmu tal-medicina kkawżati minn funzjonament hażin tal-kliewi. F'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju, EDURANT għandu jintuża ma' impeditur qawwi ta' CYP3A biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju. Minhabba li rilpivirine jintrabat b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma, x'aktarx li ma jitneħħiex b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi tad-demm jew tal-peritoneu (ara sezzjoni 4.2).

Tqala u Wara l-Hlas

L-esponiment għal rilpivirine totali wara t-teħid ta' rilpivirine 25 mg darba kuljum bħala parti mill-programm ta' kura antiretrovirali kien inqas waqt it-tqala (simili għat-2 u t-3 trimestru) meta mqabbel ma' wara l-hlas (ara Tabella 7). In-tnaqqis fil-parametri farmakokinetiċi ta' rilpivirine mhux marbut (i.e., attiv) waqt it-tqala meta mqabbel ma' ta' wara l-hlas kien anqas milli għal rilpivirine totali.

F'nisa li rċevew rilpivirine 25 mg darba kuljum waqt it-tieni trimestru ta' tqala, valuri intraindividwali medji għall-valuri totali ta' rilpivirine C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} kienu, rispettivament 21%, 29% u 35% inqas meta mqabbla ma' ta' wara l-hlas; matul it-3 trimestru ta' tqala, il-valuri ta' C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} kienu, rispettivament, 20%, 31% u 42% inqas meta mqabbla ma' wara l-hlas.

Tabella 7: Riżultati Farmakokinetiċi ta' Rilpivirine Totali Wara l-Għoti ta' Rilpivirine 25 mg Darba Kuljum bħala Parti minn Programm ta' Kura Antiretrovirali, Matul it-2 Trimestru ta' Tqala, it-3 Trimestru ta' Tqala u Wara l-Hlas			
Farmakokinetika ta' rilpivirine totali (medja ± SD, t_{max} : medjan [firxa])	Wara l-Hlas (6-12-il Ġimgħa) (n=11)	2 Trimestru ta' tqala (n=15)	3 Trimestru ta' tqala (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 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità minn doži ripetuti

Tossiċità tal-fwied assoċjata ma' induzzjoni tal-enzimi tal-fwied kienet osservata fl-annimali gerriema. Fil-klieb kienu nnutati effetti bħal tal-kolestazi.

Studji dwar tossiċità riproduttiva

Studji fl-annimali ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità rilevanti tal-embriju jew tal-fetu jew effett fuq il-funzjoni riproduttiva. Ma kien hemm l-ebda teratoġenicità b'rilpivirine fil-firien u fil-fniek. L-esponimenti (fuq baži tal-AUC) tal-embriju u l-fetu fil-Livelli Fejn Ma Kien Osservat l-Ebda Każ Avvers (NOAELs) fil-firien u l-fniek kienu rispettivament 15 u 70 darba oghla mill-esponiment tal-bnedmin (minimu b'età ta' 12-il sena u jiżnu iktar minn 32 kg) bid-doża rrakkomandata ta' 25 mg darba kuljum.

Każijiet ta' kanċer u ta' tibdiliet ġenetiċi

Rilpivirine kien evalwat għall-possibbiltà ta' kanċer permezz ta' għoti sfurzati mill-ħalq lill-ġrieden u lill-firien sa 104 ġimgħat. Bl-aktar doži baxxi ttestjati fl-istudji dwar jekk jikkawżax kanċer, l-esponimenti sistemici (ibbażati fuq l-AUC) għal rilpivirine kienu akbar 12-il darba (ġrieden) u akbar 1.4 drabi (firien), meta mqabbla mal-esponiment mistenni fil-bnedmin fid-doża ta' 25 mg darba kuljum. Fil-firien, ma kien hemm l-ebda neoplażmi marbuta mal-mediċina. Fil-ġrieden, rilpivirine kien pożittiv għal nepolażmi epatoċellulari kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa. Is-sejbiet epatoċellulari osservati fil-ġrieden jistgħu jkunu speċifiċi għall-annimali gerriema.

It-testijiet għal rilpivirine irriżultaw fin-negattiv fin-nuqqas u l-preżenza ta' sistema ta' attivazzjoni metabolika fl-analiżi *in vitro* ta' tibdil ġenetiku bil-kontra Ames u l-klastoġenicità *in vitro* fl-analiżi ta' limfoma fil-ġrieden. Rilpivirine ma kkawżax ħsara fil-kromosomi waqt it-test *in vivo* tal-mikronukleju fil-ġrieden.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium (E468)
Povidone K30 (E1201)
Polysorbate 20
Silicified microcrystalline cellulose (E460)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tal-pillola

Lactose monohydrate
Hypromellose 2910 6 mPa.s (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3000
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-flixkun originali sabiex tilqa' mid-dawl. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali ta' ħażna.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun ta' 75 ml tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene (PP) li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u b'sigill ġewwa mqabba bis-sħana. Kull kartuna fiha flixkun wieħed ta' 30 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/736/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 Novembru 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 22 Lulju 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

EDURANT 2.5 mg pilloli dispersibbli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola dispersibbli fiha rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 2.5 mg ta' rilpivirine.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola dispersibbli fiha 5.51 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola dispersibbli

Pillola minn bajda sa kważi bajda, tonda, 6.5 mm, imnaqqxa b'“TMC” fuq naħa waħda u b'“PED” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

EDURANT, flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tat-tip 1 tal-immunodefiejenza umana (HIV-1) f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena u li jiżnu tal-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg mingħajr mutazzjonijiet magħrufa assoċjati ma' reżistenza għall-klassi tal-inibitur ta' transcriptase reversibbli mhux nucleoside (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), u b'tagħbija virali ta' $\leq 100,000$ kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Ittestjar għar-reżistenza ġenotipika għandu jkun il-gwida għall-użu ta' EDURANT (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Id-dożaġġ rrakkomandat ta' EDURANT f' pazjenti pedjatriċi b'età ta' 2 sa inqas minn 18-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabella 1). EDURANT 2.5 mg pilloli dispersibbli għandu jingħata biss lil pazjenti pedjatriċi li jiżnu tal-inqas 14-il kg sa inqas minn 25 kg. EDURANT **għandu jiġi mxxerred fl-ilma u għandu jittiehed mal-ikel** (ara sezzjoni 5.2).

Tabella 1: Doża rakkomandata ta' EDURANT għal pazjenti pedjatriċi

Piż tal-ġisem	Doża (darba kuljum mal-ikel)
Aktar minn jew ugħali għal 14-il kg sa inqas minn 20 kg	12.5 mg qd (ħames pilloli dispersibbli ta' 2.5 mg)
Aktar minn jew ugħali għal 20 kg sa inqas minn 25 kg	15 mg qd (sitt pilloli dispersibbli ta' 2.5 mg)

Pilloli miksija b'rita

EDURANT huwa disponibbli wkoll bħala pilloli miksija b'rita. EDURANT 25 mg pilloli miksija b'rita għandhom jingħataw lil pazjenti pedjatriċi u pazjenti adulti li jiżnu tal-inqas 25 kg. Ġiet osservata differenza fil-bijodisponibbiltà tal-pillola miksija b'rita 1 x 25 mg u l-pillola dispersibbli 10 x 2.5 mg, għalekk dawn ma jistgħux jinbidlu bejniethom.

Doża maqbuża

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' EDURANT fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li s-soltu tittiehed, il-pazjent għandu jiehu il-mediċina ma' ikla kemm jista' jkun malajr u jkompli jiehu d-doži skont l-iskeda normali tas-soltu. Jekk pazjent jaqbeż doża ta' EDURANT b'aktar minn 12-il siegħa, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża, iżda għandu jkompli l-iskeda ta' teħid ta' doži tas-soltu.

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta jiehu l-mediċina, għandha tittiehed doża oħra ta' EDURANT mal-ikel. Jekk pazjent jirremetti wara aktar minn 4 sigħat minn meta jkun ha l-mediċina, il-pazjent ma jkollux bżonn jiehu doża oħra ta' EDURANT sakemm jiehu d-doża li jkun imiss skont l-iskeda tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

EDURANT gie studjat prinċipalment f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' rilpivirine f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi. F'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, rilpivirine għandu jintuża b'kawtela. F'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, il-kombinazzjoni ta' rilpivirine flimkien ma' impeditur qawwi ta' CYP3A (eż. impeditur tal-protease tal-HIV rinforzat b'ritonavir) għandha tintuża biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju (ara sezzjoni 5.2).

Trattament b'rilpivirine wassal għal żieda żgħira bikrija fil-livelli medji tal-kreatinina fis-serum li baqgħet stabbli maż-żmien u mhix meqjusa rilevanti b'mod kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Hemm informazzjoni limitata dwar l-użu ta' EDURANT f'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-fwied (punteġġ A jew B ta' Child-Pugh). Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' EDURANT f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied. EDURANT għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. EDURANT ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (punteġġ C ta' Child-Pugh). Għalhekk, EDURANT mhuwiex rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' EDURANT fit-tfal ta' inqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 14-il kg għadhom ma ġewx iddeterminati. L-ebda *data* mhi disponibbli.

Tqala

Esponimenti aktar baxxi ta' rilpivirine kienu osservati waqt it-tqala, għalhekk il-*viral load* għandha tiġi sorveljata mill-qrib. Inkella, għandu jiġi kkonsidrat programm ta' kura ART ieħor (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6, 5.1 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

EDURANT pilloli dispersibbli **għandu jiġi mxerred fl-ilma u għandu jittiehed ma' ikla** (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjent m'għandux jomgħod jew jibla' EDURANT pilloli dispersibbli shaħ. Biex tgħin l-għoti, it-taħlita mxerrda tista' tiġi dilwita aktar max-xorb li ġejjin jew ikel artab: ilma, ħalib, meraq tal-laring jew zalza tat-tuffieħ. L-istruzzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu segwiti:

- Poġġi l-pilloli f'tazza, žid 5 ml (kuċċarina 1) ta' ilma f'temperatura tal-kamra. Tgħaffiġx il-pilloli.
- Obrom it-tazza b'attenzjoni biex ixxerred il-pilloli. It-taħlita ser tibda tidher imċajpra.
- Hu l-mediċina ppreparata kollha immedjatament jew žid 5 mL oħra (kuċċarina 1) ta' jew ilma jew kwalunkwe waħda minn li ġejjin biex tgħin fl-għoti: ħalib, meraq tal-laring jew zalza tat-tuffieħ li gie akklimatizzat għal temperatura tal-kamra qabel l-użu. Obrom u hu l-mediċina kollha immedjatament. Mgħarfa tista' tintuża jekk ikun hemm bżonn.
- Kun żgur li d-doża kollha tkun ittiehdet u l-ebda mediċina ma tibqa' fit-tazza, jekk ikun hemm bżonn žid 5 mL oħra (kuċċarina 1) ta' ilma jew l-istess xorb (ħalib, meraq tal-laring) jew zalza tat-tuffieħ, obrom u ixrob immedjatament

Il-pazjent għandu jiehu d-doża tal-medicina immedjatament. Jekk ma tittehidx immedjatament, it-tahlita għandha tintrema, u għandha tiġi ppreparata doża ġdida ta' medicina.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

EDURANT m'għandux jingħata flimkien mal-prodotti mediċinali li ġejjin minhabba li jista' jsehh tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (minhabba induzzjoni tal-enzima CYP3A jew żieda fil-pH tal-istonku), li tista' twassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' EDURANT (ara sezzjoni 4.5):

- l-antikonvulżivi carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- l-antimikobatterji rifampicin, rifapentine
- l-impedituri tal-pompa tal-proton, bħalma huma omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole
- il-glukokortikoid sistemiku dexamethasone, hliet meta jingħata bħala kura b'doża waħda
- St John's wort (*Hypericum perforatum*).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Falliment viroloġiku u żvilupp ta' rezistenza

EDURANT ma ġiex evalwat f'pazjenti li diġà kellhom falliment viroloġiku bi kwalunkwe waħda mit-terapija antiretrovirali l-oħra. Il-lista ta' mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal rilpivirine ipprezentata f'sezzjoni 5.1 għanda sservi biss ta' gwida għall-użu ta' EDURANT fil-popolazzjoni li qatt ma nġhatat kura qabel.

Fil-ġabra ta' analiżi tal-effikaċja mill-provi tal-fażi 3 TMC278-C209 (ECHO) u TMC278-C215 (THRIVE) fl-adulti b'tul ta' 96 ġimgħa, il-pazjenti kkurati b'rilmivirine li kellhom tagħbija virali ta' > 100,000 kopja/ml ta' RNA tal-HIV-1 fil-linja bażi kellhom riskju akbar ta' falliment viroloġiku (18.2% b'rilmivirine versus 7.9% b'efavirenz) meta mqabbla ma' pazjenti b'tagħbija virali ta' ≤ 100,000 kopja/ml ta' RNA tal-HIV-1 fil-linja bażi (5.7% b'rilmivirine versus 3.6% b'efavirenz). Ir-riskju akbar ta' falliment viroloġiku għall-pazjenti fil-fergħa ta' rilpivirine ġie osservat fl-ewwel 48 ġimgħa ta' dawn il-provi (ara sezzjoni 5.1). Pazjenti b'tagħbija virali ta' > 100,000 kopja/ml ta' RNA tal-HIV-1 fil-linja bażi li kellhom falliment viroloġiku wrew rata oġġla ta' rezistenza li feġġet minhabba l-kura għall-klassi tal-impeditur ta' reverse transcriptase mhux nucleoside (NNRTI). Aktar pazjenti li fallew b'mod viroloġiku meta kienu qed jieħdu rilpivirine milli dawk li fallew b'mod viroloġiku meta kienu qed jieħdu efavirenz żviluppaw rezistenza assoċjata ma' lamivudine/emtricitabine (ara sezzjoni 5.1).

Riżultati f'adolesxenti u pazjenti pedjatriċi fi prova TMC278-C213 kienu ġeneralment f'konformità ma' dan it-tagħrif. L-ebda fallimenti viroloġiċi ma kienu osservati fi prova TMC278HTX2002 (għal dettalji ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti biss li huma meqjusa li għandhom aderenza tajba għal terapija antiretrovirali għandhom jiġu trattati b'rilmivirine, peress li aderenza sottotimali tista' twassal għall-iżvilupp ta' rezistenza u t-tnaqqas l-għażliet ta' trattament fil-futur.

Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, ittestjar għar-rezistenza għandu jkun il-gwida għall-użu ta' rilpivirine (ara sezzjoni 5.1).

Kardjovaskulari

F'dożi akbar mid-doża terapewtika (75 u 300 mg darba kuljum), rilpivirine kien assoċjat ma' intervall tal-QTc tal-elettrokardjogramma (ECG) imtawwal (ara sezzjonijiet 4.5, 4.8 u 5.2). EDURANT bid-doża rrakkomandata ta' 25 mg darba kuljum ma kienx assoċjat ma' effetti rilevanti b'mod kliniku fuq

l-intervall QTc. EDURANT għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes.

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'immunodeficijenza immuni qawwija fiż-żmien meta jinbada CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal patogeni asintomatiċi jew opportunistiċi residwi li tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji jew tahrir tas-sintomi. B'mod tipiku, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati fl-ewwel gimgħat jew xhur mill-bidu ta' kura b'CART. Eżempji rilevanti huma retinite kkawżata minn ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatteriċi mifruxa u/jew fokali u pulmonite kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci*. Kwalunkwe sintomi ta' infjammazzjoni għandhom jiġu evalwati u għandha tinbada kura meta jkun meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

Tqala

EDURANT għandu jintuża waqt it-tqala kemm-il darba l-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali biss. Esponimenti aktar baxxi ta' rilpivirine kienu osservati meta rilpivirine 25 mg ittiehed darba kuljum waqt it-tqala. Fl-istudji ta' fażi 3, esponiment aktar baxx ta' rilpivirine, simili għal dak li jidher waqt it-tqala ġie assoċjat ma' riskju oġġla ta' falliment viroloġiku, għalhekk il-viral load għandu jiġi sorveljat mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.6, 5.1 u 5.2). Inkella, għandu jiġi kkonsidrat qlib għal fuq programm ta' kura ART iehor.

Informazzjoni importanti dwar uħud mill-ingredjenti ta' EDURANT

EDURANT fih lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-esponiment għal rilpivirine

Il-biċċa l-kbira ta' rilpivirine hija metabolizzata permezz taċ-ċitokroma P450 (CYP)3A. Prodotti mediċinali li jinduċu jew jimpedixxu CYP3A jistgħu għalhekk jaffettwaw it-tneħħija ta' rilpivirine (ara sezzjoni 5.2). L-ġhoti ta' rilpivirine flimkien ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A kien osservat li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet mnaqqsa ta' rilpivirine fil-plażma, li jista' jkun li jnaqqsu l-effett terapewtiku ta' rilpivirine.

L-ġhoti ta' rilpivirine flimkien ma' prodotti mediċinali li jimpedixxu CYP3A kien osservat li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma.

L-ġhoti ta' rilpivirine flimkien ma' prodotti mediċinali li jżidu l-pH tal-istonku jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma li possibbilment jista' jnaqqas l-effett terapewtiku ta' EDURANT.

Prodotti mediċinali li jiġu affettwati mill-użu ta' rilpivirine

Rilpivirine fid-doża rakkomandata x'aktarx ma jkollux effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' prodotti mediċinali mmetabolizzati permezz tal-enzimi CYP.

Rilpivirine jimpedixxi P-glycoprotein *in vitro* (IC₅₀ is 9.2 µM). Fi studju kliniku, rilpivirine m'affettwax sinifikament il-farmakokinetika ta' digoxin. Madankollu, ma jistax jiġi kompletament eskluż li rilpivirine jista' jżid l-esponiment għal mediċini oħra trasportati minn P-glycoprotein li huma aktar sensittivi għal inibizzjoni ta' P-gp intestinali, e.ż., dabigatran etexilate.

In vitro rilpivirine huwa impeditur tat-trasportatur MATE-2K b'IC₅₀ ta' < 2.7 nM. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' dan ir-riżultat mhumiex magħrufa għalissa.

Interazzjonijiet stabbiliti u teoretiċi b'għażla ta' prodotti mediċinali antiretrovirali u mhux antiretrovirali huma elenkati fit-Tabella 2.

Tabella ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Interazzjonijiet bejn rilpivirine u prodotti mediċinali li jingħataw miegħu huma elenkati fit-Tabella 2 (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda bidla bħala “↔”, ma japplikax bħala “NA”, intervall ta' kunfidenza bħala “CI”).

Tabella 2: INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TA' DOŻI FLIMKIEN MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRA		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Bidla ġeometrika medja (%)	Rakkomandazzjonijiet marbuta ma' mediċini mogħtija flimkien ma' rilpivirine
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
HIV NRTIs/N[t]/RTIs		
Didanosine* [#] 400 mg darba kuljum	didanosine AUC ↑ 12% didanosine C _{min} NA didanosine C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. Didanosine għandu jingħata mill-anqas sagħtejn qabel jew mill-anqas erba' sigħat wara rilpivirine.
Tenofovir disoproxil * [#] 245 mg darba kuljum	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
NRTIs oħra (abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine u zidovudine)	Ma ġewx studjati. Ma hija mistennija l-ebda interazzjoni rilevanti b'mod kliniku bejn mediċina u oħra.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
HIV NNRTIs		
NNRTIs (delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine)	Ma ġewx studjati.	L-ġhoti ta' rilpivirine flimkien ma' NNRTIs oħra mhuwiex rakkomandat.
HIV PIs – mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg darba kuljum	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C _{min} ↑ 178% rilpivirine C _{max} ↑ 79% (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A)	L-użu ta' rilpivirine flimkien ma' PIs rinforzati b'ritonavir jikkawża żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma iżda ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Lopinavir/ritonavir (kapsula ratba tal-ġel)* [#] 400/100 mg darbtejn kuljum	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↑ 52% rilpivirine C _{min} ↑ 74% rilpivirine C _{max} ↑ 29% (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A)	
PIs rinforzati oħra (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ma ġewx studjati.	
HIV PIs – mogħtija mingħajr doża baxxa ta' ritonavir		
PIs mhux rinforzati (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ma ġewx studjati. Hija mistennija żieda fl-esponiment ta' rilpivirine. (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Antagonisti ta' CCR5		
Maraviroc	Ma ġiex studjat. Ma hija mistennija l-ebda interazzjoni rilevanti b'mod kliniku bejn mediċina u oħra.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
HIV Impedituri tat-trasferiment tad-DNA tal-virus permezz ta' Integrase		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Sustanzi antivirali oħrajn		
Ribavirin	Ma ġiex studjat. Ma hija mistennija l-ebda interazzjoni rilevanti b'mod kliniku bejn mediċina u oħra.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↑ 25% rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
SUSTANZI OĦRA		
ANTI-KONVULŻIVI		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Ma ġewx studjati. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' dawn l-antikongulżivi minħabba li l-ġhoti tagħhom flimkien jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3).
SUSTANZI AZOLE KONTRA L-MOFFA		
Ketoconazole* [#] 400 mg darba kuljum	ketoconazole AUC ↓ 24% ketoconazole C _{min} ↓ 66% ketoconazole C _{max} ↔ (induzzjoni ta' CYP3A minħabba d-doża qawwija ta' rilpivirine fl-istudju) rilpivirine AUC ↑ 49% rilpivirine C _{min} ↑ 76% rilpivirine C _{max} ↑ 30% (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A)	Bid-doża rakkomandati ta' darba kuljum ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta rilpivirine jingħata flimkien ma' ketoconazole.
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Ma ġewx studjati. L-użu ta' EDURANT flimkien ma' sustanzi azole kontra l-moffa jista' jikkawża żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin* [#] 600 mg darba kuljum	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NA rifampicin C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9% 25-desacetyl-rifampicin C _{min} NA 25-desacetyl-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↓ 80% rilpivirine C _{min} ↓ 89% rilpivirine C _{max} ↓ 69% (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' rifampicin minħabba li l-ġhoti tagħhom flimkien x'aktarx iwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3).

Rifapentine	Ma ġieħ studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' rifapentine minhabba li l-ghoti tagħhom flimkien x'aktarx iwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3).
ANTIBIJOTIĊI MACROLIDE		
Clarithromycin Erythromycin	Ma ġewx studjati. Hija mistennija żieda fl-esponiment ta' rilpivirine. (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A).	Fejn hu possibbli, għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi bħalma hu azithromycin.
GLUKOKORTIKOJDI		
Dexamethasone (sistemiku, hlief meta jintuża bħala doża waħda)	Ma ġieħ studjat. Huwa mistenni tnaqqis skont id-doża fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' dexamethasone sistemiku (hlief bħala doża waħda) minhabba li l-ghoti tagħhom flimkien jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3). Għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi, b'mod partikolari għal użu għal tul ta' żmien.
IMPEDITURI TAL-POMPA TAL-PROTON		
Omeprazole* [#] 20 mg darba kuljum	omeprazole AUC ↓ 14% omeprazole C _{min} NA omeprazole C _{max} ↓ 14% rilpivirine AUC ↓ 40% rilpivirine C _{min} ↓ 33% rilpivirine C _{max} ↓ 40% (tnaqqis fl-assorbiment minhabba żieda fil-pH tal-istonku)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' impedituri tal-pompa tal-proton minhabba li l-ghoti tagħhom flimkien x'aktarx li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3).
Lansoprazole Rabeprazole Pantoprazole Esomeprazole	Ma ġewx studjati. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (tnaqqis fl-assorbiment minhabba żieda fil-pH tal-istonku)	
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTUR H ₂		
Famotidine* [#] Doża waħda ta' 40 mg li ttiehdet 12-il siegħa qabel rilpivirine	rilpivirine AUC ↓ 9% rilpivirine C _{min} NA rilpivirine C _{max} ↔	It-taħlita ta' rilpivirine u antagonisti tar-riċettur H ₂ għandhom jintużaw b'kawtela partikolari. Għandhom jintużaw biss antagonisti tar-riċettur H ₂ li jistgħu jingħataw darba kuljum. Għandha tintuża skeda stretta ta' għoti ta' doži, b'tehid tal-antagonisti tar-riċettur H ₂ mill-anqas 12-il siegħa qabel jew mill-anqas 4 sigħat wara rilpivirine.
Famotidine* [#] Doża waħda ta' 40 mg li ttiehdet sagħtejn qabel rilpivirine	rilpivirine AUC ↓ 76% rilpivirine C _{min} NA rilpivirine C _{max} ↓ 85% (tnaqqis fl-assorbiment minhabba żieda fil-pH tal-istonku)	
Famotidine* [#] Doża waħda ta' 40 mg li ttiehdet 4 sigħat wara rilpivirine	rilpivirine AUC ↑ 13% rilpivirine C _{min} NA rilpivirine C _{max} ↑ 21%	
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	Ma ġewx studjati. (tnaqqis fl-assorbiment minhabba żieda fil-pH tal-istonku)	
ANTAĊIDI		
Antaċidi (eż., aluminium jew magnesium hydroxide, calcium carbonate)	Ma ġewx studjati. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (tnaqqis fl-assorbiment minhabba żieda fil-pH tal-istonku)	It-taħlita ta' rilpivirine u antaċidi għandha tintuża b'kawtela partikolari. L-antaċidi għandhom jingħataw biss mill-anqas sagħtejn qabel jew mill-anqas 4 sigħat wara rilpivirine.

ANALĠĠĠI NARKOTIĠI		
Methadone* 60-100 mg darba kuljum, doża individwalizzata	R(-) methadone AUC ↓ 16% R(-) methadone C _{min} ↓ 22% R(-) methadone C _{max} ↓ 14% rilpivirine AUC ↔* rilpivirine C _{min} ↔* rilpivirine C _{max} ↔* * ibbażat fuq kontrolli storiċi	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' rilpivirine meta jinbeda l-ġħoti ta' methadone flimkien miegħu. Madankollu, huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba li terapija ta' manteniment ta' methadone jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata f'xi pazjenti.
ANTIARRITMIĠI		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	M'hemmx bżonn aġġustament fid-doża.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatran etexilate	Ma ġiex studjat. Riskju ta' żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran fil-plażma ma jistax jiġi' eskluż (inibizzjoni ta' P-gp tal-intestini)	It-taħlita ta' rilpivirine u dabigatran etexilate għandha tintuża b'kawtela.
ANTIDIJABETIĠI		
Metformin* 850 mg doża waħda	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
PRODOTTI MAGHMULA MILL-HXEJJEX		
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ma ġiex studjat. Huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP3A)	Rilpivirine m'għandux jintuża flimkien ma' prodotti li fihom St John's wort minhabba li l-ġħoti tagħhom flimkien jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' rilpivirine (ara sezzjoni 4.3).
ANALĠĠI		
Paracetamol*# Doża waħda ta' 500 mg	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↑ 26% rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
KONTRAĊETTIVI MILL-HALQ		
Ethinylestradiol* 0.035 mg darba kuljum Norethindrone* 1 mg darba kuljum	ethinylestradiol AUC ↔ ethinylestradiol C _{min} ↔ ethinylestradiol C _{max} ↑ 17% norethindrone AUC ↔ norethindrone C _{min} ↔ norethindrone C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↔* rilpivirine C _{min} ↔* rilpivirine C _{max} ↔* * ibbażat fuq kontrolli storiċi	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
IMPEDITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE		
Atorvastatin*# 40 mg darba kuljum	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15% atorvastatin C _{max} ↑ 35% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↓ 9%	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE TAT-TIP 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# Doża waħda ta' 50 mg	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Vardenafil Tadalafil	Ma ġewx studjati.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
-------------------------	-------------------	---

- * L-interazzjoni bejn rilpivirine u l-prodott mediċinali ġiet evalwata f' studju kliniku. L-interazzjonijiet l-oħra kollha murija bejn mediċina u oħra huma mbassra.
- # Dan l-istudju ta' interazzjoni sar b'doża oġġla mid-doża rakkomandati għal rilpivirine li tistma l-effett massimu fuq il-prodott mediċinali mogħti flimkien miegħu. Ir-rakkomandazzjoni tad-doża tapplika għad-doża rakkomandata ta' rilpivirine darba kuljum.
- † Dan l-istudju ta' interazzjoni sar b'doża oġġla mid-doża rakkomandati għal rilpivirine.

Prodotti mediċinali li jtaqlu l-QT

Hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar il-possibbiltà ta' interazzjoni farmakodinamika bejn rilpivirine u prodotti mediċinali li jtaqlu l-intervall QTc tal-ECG. Fi studju ta' individwi f'saħħithom, doża ta' rilpivirine akbar mid-doża terapewtika (75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum) intwerew li jtaqlu l-intervall QTc tal-ECG (ara sezzjoni 5.1). EDURANT għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodott mediċinali magħruf li għandu riskju ta' Torsade de Pointes.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont moderat ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' rilpivirine (ara sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2). Esponimenti aktar baxxi ta' rilpivirine kienu osservati waqt it-tqala, għalhekk il-viral load għandu jiġi sorveljat mill-qrib.

Studji f'annimali ma wrewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' rilpivirine jista' jitqies matul it-tqala, jekk ikun meħtieġ.

Treddigh

Mhux magħruf jekk rilpivirine jgħodgx fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Rilpivirine jitneħħa fil-ħalib tal-firien. Minħabba l-possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi f' trabi li jitreddgħu, l-ommijiet għandhom jiġu avżati biex ma jreddgħux jekk ikunu qed jieħdu rilpivirine.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda dejta dwar il-bnedmin rigward l-effett ta' rilpivirine fuq il-fertilità. Ma deher l-ebda effetti klinikament rilevanti fuq il-fertilità f' studji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

EDURANT m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, għeja kbira, sturdament u hedla tan-nghas ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu EDURANT u għandhom jiġu kkunsidrati meta wiehed jevalwa jekk il-pazjent għandux il-hila li jsuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Matul il-programm ta' żvilupp kliniku (1,368 pazjent fil-provi kkontrollati tal-fażi 3 TMC278-C209 (ECHO) u TMC278-C215 (THRIVE)) 55.7% tal-individwi kellhom mill-anqas reazzjoni avversa waħda għall-mediċina (ara sezzjoni 5.1). L-aktar reazzjonijiet avversi għall-mediċina rappurtati b'mod frekwenti (ADRs - *adverse drug reactions*) ($\geq 2\%$) li mill-anqas kienu ta' intensità moderata

kienu depressjoni (4.1%), uġiġ ta' ras (3.5%), insomnija (3.5%), raxx (2.3%), u uġiġ fl-addome (2.0%). L-aktar ADRs frekwenti serji marbuta mat-trattament ġew irrappurtati f'7 (1.0%) pazjenti li kienu qed jirċievu rilpivirine. It-tul ta' żmien medjan ta' esponiment għal pazjenti fil-fergħa ta' rilpivirine u fil-fergħa ta' efavirenz kien ta' 104.3 u 104.1 ġimġha, rispettivament. Il-maġġorparti tal-ADR s seħħew fl-ewwel 48 ġimġha ta' kura.

Anormalitajiet kliniċi tal-laboratorju magħzula li jitfaċċaw minhabba t-trattament (ta' grad 3 jew grad 4), meqjusa bħala ADRs, irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'EDURANT kienu żieda fl-amylase tal-frixa (3.8%), żieda fl-AST (2.3%), żieda fl-ALT (1.6%), żieda fil-kolesterol LDL (stat ta' sawm, 1.5%), tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demem bojod (1.2%), żieda fil-lipase (0.9%), żieda fil-bilirubin (0.7%), żieda fit-trigliceridi (stat ta' sawm, 0.6%), żieda fl-emoglobina (0.1%), tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (0.1%), u żieda fil-kolesterol totali (stat ta' sawm, 0.1%).

Reazzjonijiet avversi fil-qosor miġbura f'tabella

L-ADR s irrappurtati f'pazjenti adulti kkurati b'rilpivirine huma mqassra fit-Tabella 3. Għażla ta' anormalitajiet kliniċi tal-laboratorju li fiġġu minhabba l-kura (ta' grad 3 jew grad 4), u li huma kkunsidrati bħala ADRs, huma inklużi f'nota tal-qieġ taht it-tabella 2. L-ADR s huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC) u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). F'kull grupp ta' frekwenza l-ADR s huma ppreżentati skont il-frekwenza tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel.

Tabella 3: ADRs irrappurtati f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma hadu kura b'mediċini antiretrovirali qabel ikkurati b'Rilpivirine (gabra ta' dejta mill-analiżi tal-ġimġha 96 mill-provi ta' Fażi 3 ECHO u THRIVE) N=686		
Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC)	Kategorija ta' Frekwenza	L-ADR s (Rilpivirine + BR)
Disturbi fid-demem u s-sistema limfatika	komuni	tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem tnaqqis fl-emoglobina tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits
Disturbi fis-sistema immuni	mhux komuni	sindrome ta' riattivazzjoni immunitarja
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	komuni hafna	żieda fil-kolesterol totali (stat ta' sawm) żieda fil-kolesterol LDL (stat ta' sawm)
	komuni	tnaqqis fl-aptit żieda fit-triglycerides (stat ta' sawm)
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna	insomnija
	komuni	holm mhux normali depressjoni disturbi fl-irqad burdata depressa
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni hafna	uġiġ ta' ras sturdament
	komuni	hedla tan-nghas
Disturbi gastro-intestinali	komuni hafna	nawsja żieda fl-amylase tal-frixa
	komuni	uġiġ fl-addome rimettar żieda fil-lipase skonfort fl-addome halq xott
Disturbi Epatobiljari	komuni hafna	żieda fit-transaminases
	komuni	żieda fil-bilirubin

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	komuni	raxx
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	komuni	gheja

BR=skeda ta' mediċini fl-isfond
N=numru ta' individwi

Anormalitajiet tal-laboratorju

Fil-fergħa ta' kura b'rilpivirine fl-analiżi tal-ġimgha 96 tal-provi ta' Fażi 3 ECHO u THRIVE, il-bidla medja mil-linja bażi fil-kolesterol totali (stat ta' sawm) kienet ta' 5 mg/dl, fil-kolesterol HDL (stat ta' sawm) kienet ta' 4 mg/dl, fil-kolesterol LDL (stat ta' sawm) kienet ta' 1 mg/dl, u fit-triglicerides (stat ta' sawm) kienet ta' -7 mg/dl.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni qawwiya fiż-żmien meta tinbeda terapija antiretrovali mħallta (CART), tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika (b'età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena)

TMC278-C213 Koorti 1

Il-valutazzjoni tas-sigurtà hija bbażata fuq l-analiżi tal-ġimgha 48 tal-prova TMC278-C213 Koorti 1, ta' fażi 2 b'fergħa waħda, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża, li fiha 36 pazjent adoloxxenti infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament b'antiretrovirali qabel u jiżnu mill-inqas 32 kg rċivew rilpivirine (25 mg darba kuljum) flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 5.1). Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' esponiment tal-pazjenti kien 63.5 ġimghat. Ma kien hemm l-ebda pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba ADRs. Ma ġew identifikati l-ebda ADRs godda meta mqabbla ma dawk li dehru fl-adulti.

Il-parti l-kbira tal-ADR irrappurtati fi Studju TMC278-C213 Koorti 1 kienu ta' grad 1 jew 2. L-aktar ADRs komuni (il-grad kollha, aktar minn jew ta' 10%) kienu uġiġħ ta' ras (19.4%), depressjoni (19.4%), hedla tan-nġhas (13.9%), u nawsja (11.1%). Ma ġew irrappurtati l-ebda anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 3-4 għal AST/ALT jew ADRs ta' grad 3-4 ta' żieda fit-transaminase.

Ma ġie identifikat l-ebda tħassib ġdid dwar sigurtà fl-analiżi ta' ġimgha 240 tal-prova TMC278-C213 Koorti 1 fl-adoloxxenti.

Popolazzjoni pedjatrika (minn 2 sa inqas minn 12-il sena)

TMC278-C213 Koorti 2

Koorti 2 tal-prova ta' fażi 2 open-label ta' fergħa waħedha, TMC278-C213 kienet iddisinjata biex tevalwa s-sigurtà tad-dożi ta' rilpivirine agġustati skont il-piż ta' 12.5, 15, u 25 mg darba kuljum fi trattament antiretrovirali ta' pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament qabel (minn età ta' 6 sa inqas minn 12-il sena u li jiżnu tal-inqas 17-il kg) (ara sezzjoni 5.1). Id-dewmien ta' esponiment medjan għal pazjenti fl-analiżi ta' ġimgha 48 (inkluż l-estensjoni ta' wara ġimgha 48) kien ta' 69.5 (firxa 35 sa 218) ġimghat.

L-ADR kollha kienu ħfief jew moderati. L-ADR irrappurtati f'mill-inqas 2 parteċipanti, irrappurtament mis-severità kienu: tnaqqis fl-aptit (3/18, 16.7%), rimettar (2/18, 11.1%), żieda fl-ALT (2/18, 11.1%), żieda fl-AST (2/18, 11.1%), u raxx (2/18, 11.1%). Ma kienx hemm pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba l-ADR. Ma giet identifikata l-ebda ADR ġdida meta mqabbla ma' dawk osservati fl-adulti.

TMC278HTX2002

Il-prova ta' fażi 2 open-label ta' fergħa waħedha, TMC278HTX2002, kienet iddisinjata biex tevalwa s-sigurtà tad-dożi ta' rilpivirine aġġustati skont il-piż ta' 12.5, 15, u 25 mg darba kuljum f'pazjenti infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod virologiku (minn età ta' 2 sa inqas minn 12-il sena u li jiżnu tal-inqas 10 kg) (ara sezzjoni 5.1). Id-dewmien ta' esponiment medjan għal pazjenti fl-analiżi ta' ġimgha 48 kien ta' 48.4 (firxa 47 sa 52) ġimghat.

L-ADRs kollha kienu ħfief jew moderati. L-ADRs irrappurtati f'mill-inqas 2 parteċipanti, irrappurtati mis-severità kienu: rimettar (4/26, 15.4%), uġiġħ addominali (3/26, 11.5%), dardir (2/26, 7.7%), żieda fl-ALT (3/26, 11.5%), żieda fl-AST (2/26, 7.7%), u tnaqqis fl-apetit (2/26, 7.7%). Ma kienx hemm pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba l-ADRs. Ma giet identifikata l-ebda ADR għda meta mqabbla ma' daww osservati fl-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' rilpivirine fi tfal li għandhom inqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 14-il kg għadhom ma ġewx iddeterminati.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ

F'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B jew Ċ li kienu qed jingħataw rilpivirine, l-inċidenza ta' żieda fl-enzimi tal-fwied kienet oġġla milli f'pazjenti li kienu qed jingħataw rilpivirine u li ma kinux koinfettati. Din l-osservazzjoni kienet l-istess fil-fergħa ta' efavirenz. L-esponiment farmakokinetiku ta' rilpivirine f'pazjenti koinfettati kien jixbah lil dak f'pazjenti mingħajr koinfezzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għat-tehid ta' doża eċċessiva ta' EDURANT. Esperjenza b'dożi eċċessivi ta' rilpivirine fil-bnedmin hija limitata. Sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, nawsja, sturdament u/jew ħolm mhux normali. Trattament ta' doża eċċessiva b'rilpivirine jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' support li jinkludu monitoraġġ għas-sinjali tal-ħajja u tal-ECG (l-intervall QT) kif ukoll osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Immaniġġar addizzjonali għandu jsir skont kif ikun indikat b'mod kliniku jew skont kif ikun irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali dwar avvalenament, fejn dan ikun disponibbli. Minhabba li rilpivirine jintrabat b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma, id-dijaliżi x'aktarx ma twassalx għal tneħħija sinifikanti tas-sustanza attiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, impeditur ta' reverse transcriptase mhux nucleoside, Kodiċi ATC: J05AG05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Rilpivirine huwa diarilpyrimidine NNRTI ta' HIV-1. L-attività ta' rilpivirine hija medjata minn inibizzjoni mhux kompetittiva ta' reverse transcriptase (RT) ta' HIV-1. Rilpivirine ma jinibixx il-polymerases α , β u γ tad-DNA taċ-ċelluli umani.

Attività antivirali *in vitro*

Rilpivirine wera attività kontra razez ta' HIV-1 tal-laboratorju li jinsabu fin-natura f'linja ta' ċelluli T infettati b'mod akut b'valur EC_{50} medjan għal HIV-1/IIIB ta' 0.73 nM (0.27 ng/ml). Għalkemm rilpivirine wera attività limitata *in vitro* kontra HIV-2 b'valuri EC_{50} fuq medda bejn 2,510 u 10,830 nM (920 sa 3,970 ng/ml), il-kura tal-infezzjoni ta' HIV-2 b'rilpivirine mhijiex rakkomandata fin-nuqqas ta' dejta klinika.

Rilpivirine wera wkoll attività antivirali kontra grupp sostanzjali ta' iżolati primarji tal-grupp M (sottotip A, B, C, D, F, G, H) ta' HIV-1 b'valuri EC_{50} fuq medda bejn 0.07 u 1.01 nM (0.03 sa 0.37 ng/ml) u iżolati primarji tal-grupp O b'valuri EC_{50} fuq medda bejn 2.88 u 8.45 nM (1.06 sa 3.10 ng/ml).

Reżistenza

F'koltura taċ-ċelluli

Razez reżistenti għal rilpivirine ntgħażlu f'koltura ta' ċelluli li bdew minn HIV-1 minn origini differenti li jinstab fin-natura u sottotipi kif ukoll HIV-1 reżistenti għal NNRTI. L-aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza li feġġew li kienu osservati b'mod komuni kienu jinkludu L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C u M230I.

Reżistenza għal rilpivirine kienet stabbiltà fil-bidla (FC- fold change) fil-valur EC_{50} 'il-fuq mill-punt ta' riferiment (BCO – biological cut-off) tal-analiżi.

F'individwi adulti li qatt ma ħadu kura qabel

Għall-analiżi ta' reżistenza, definizzjoni ta' falliment viroloġiku li giet użata kienet usa minn dik użata fl-analiżi ta' effikċja primari. F'analizi ta' gabra ta' dejta ta' gimgha 48 dwar reżistenza mill-provi tal-faži 3, 62 (minn total ta' 72) falliment viroloġiku fil-fergħa ta' rilpivirine kellhom dejta dwar reżistenza fil-linja bażi u fiż-żmien tal-falliment. F'dan l-analiżi, il-mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza (RAMs) għall-NNRTI li żviluppaw f'mill-inqas 2 fallimenti viroloġiċi b'rilpivirine kienu: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y u F227C. Fil-provi, il-preżenza tal-mutazzjonijiet V90I u V189I, fil-linja bażi, m'affetwatx ir-rispons. Is-sostituzzjoni E138K ħarget l-iktar frekwenti waqt il-kura b'rilpivirine, komunement ikkombinat bis-sostituzzjoni M184I. Fl-analiżi ta' gimgha 48, 31 minn 62 fallimenti viroloġiċi b'rilpivirine kellhom RAMs għal NNRTI u NRTI fl-istess ħin; 17 minn dawk il-31 kellhom il-kombinazzjoni ta' E138K u M184I. Il-mutazzjonijiet l-iktar komuni kienu l-istess fl-analiżi ta' gimgha 48 kif ukoll ta' gimgha 96.

Fl-analiżi miġbura ta' gimgha 96 dwar reżistenza, rati iktar baxxi ta' falliment viroloġiku ġew osservati fit-tieni 48 gimgha milli fl-ewwel 48 gimgha ta' kura. Mill-analiżi ta' bejn gimgha 48 u 96, 24 (3.5%) u 14 (2.1%) ta' fallimenti viroloġiċi addizzjonali seħħew fil-fergħat ta' kura b'rilpivirine u efavirenz, rispettivament. Minn dawn il-fallimenti viroloġiċi, 9 minn 24 u 4 minn 14 seħħew f'pazjenti b'tagħbija virali fil-linja bażi ta' < 100,000 kopji/ml, rispettivament.

F'individwi pedjatriċi ta' 12 sa inqas minn 18-il sena li qatt ma jkunu ħadu trattament qabel

Fl-analiżi ta' reżistenza tal-gimgha 240 tal-Koorti 1 ta' TMC278-C213, mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza (RAMs, *resistance-associated mutations*) għal rilpivirine ġew osservati f'46.7% (7/15) tal-individwi b'falliment viroloġiku u *data* ġenotipika wara l-linja bażi. L-individwi kollha b'RAMs għal rilpivirine kellhom ukoll mill-inqas RAM waħda għal NRTI li feġġet minhabba t-trattament fl-aħħar punt ta' żmien wara l-linja bażi b'*data* ġenotipika.

F'individwi pedjatriċi ta' 6 sa inqas minn 12-il sena li qatt ma jkunu ħadu trattament qabel

Fl-analiżi ta' reżistenza tal-Koorti 2 ta' TMC278-C213, RAMs għal rilpivirine ġew osservati f'83.3% (5/6) tal-individwi b'*data* ġenotipika wara l-linja bażi; minn dawn, 2/6 seħħu fl-ewwel 48 gimgha u 4 individwi b'RAMs għal rilpivirine kellhom ukoll mill-inqas RAM waħda għal NRTI li feġġet minhabba t-trattament fl-aħħar punt ta' żmien wara l-linja bażi b'*data* ġenotipika.

F'individwi pedjatriċi soppressi b'mod viroloġiku ta' età ta' 2 sa inqas minn 12-il sena

Fil-prova TMC278HTX2002, l-ebda indi vidwu ma esperjenza falliment viroloġiku u ma giet osservata l-ebda reżistenza li feġġet mat-trattament.

Meta wiehed jikkunsidra d-dejta kollha *in vitro* u *in vivo* disponibbli f'individwi li qatt ma ħadu kura qabel, il-mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza li ġejjin, meta jkunu preżenti fil-linja bażi, jistgħu jaffettwaw l-attività ta' rilpivirine: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, u M230L. Dawn il-mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal rilpivirine għandhom iservu biss ta' gwida għall-użu ta' EDURANT fil-popolazzjoni li qatt ma ħadet kura qabel. Dawn il-mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza nkisbu minn dejta *in vivo* li kienet tinvolvi biss individwi li qatt ma kienu ħadu kura qabel u għalhekk ma tistax tintuża biex tbassar l-attività ta' rilpivirine f'individwi li fallaw b'mod viroloġiku skeda ta' kura b'mediċini antiretrovirali.

Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali antiretrovirali ohra, l-ittestjar għar-reżistenza għandu jservi ta' gwida għall-użu ta' EDURANT.

Reżistenza inkroċjata

Virus b'mutazzjoni mmirata lejn is-sit ta' NNRTI

Fi grupp ta' 67 razza tal-laboratorju rikombinanti ta' HIV-1 b'mutazzjoni waħda assoċjata ma' reżistenza fil-pożizzjonijiet RT assoċjati ma' reżistenza għal NNRTI, inkluż K103N u Y181C li jinstabu bl-aktar mod komuni, rilpivirine wera attività antivirali kontra 64 (96%) waħda minn dawn ir-razez. Il-mutazzjonijiet singoli assoċjati ma' reżistenza li kienu assoċjati ma' telf ta' suxxettibilità għal rilpivirine kienu: K101P, Y181I u Y181V. Is-sostituzzjoni K103N waħdu ma rriżultax f'nuqqas fis-suxxettibilità għal rilpivirine, imma l-kombinazzjoni ta' K103N u L100I irriżulta f'naqqas ta' 7 darbiet fis-suxxettibilità għal rilpivirine.

Iżolati kliniċi rikombinanti

Rilpivirine żamm is-sensittività ($FC \leq BCO$) kontra 62% mill-4,786 iżolat kliniku rikombinanti ta' HIV-1 reżistenti għal efavirenz u/jew nevirapine.

Pazjenti adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura qabel

Fil-ġabra ta' analiżi ta' reżistenza fil-ġimġha 96 mill-provi tal-faży 3 (ECHO u THRIVE), 42 minn 86 individwu b'falliment viroloġiku li kienu qed jieħdu rilpivirine urew reżistenza għal rilpivirine li bdiet hierġa waqt il-kura (analiżi ġenotipika). F'dawn il-pazjenti, reżistenza inkroċjata fenotipika għal NNRTIs ohra ġiet innutata kif imiss: etravirine 32/42, efavirenz 30/42, u nevirapine 16/42. F'pazjenti li għandhom tagħbija virali fil-linja baży ta' $\leq 100,000$ kopji/ml, 9 minn 27 pazjent b'falliment viroloġiku għal rilpivirine urew reżistenza li bdiet hierġa waqt il-kura għal rilpivirine (analiżi ġenotipika), bil-frekwenza ta' reżistenza inkroċjata fenotipika kif imiss: etravirine 4/9, efavirenz 3/9, u nevirapine 1/9.

Effetti fuq l-elettrokardjogramma

L-effett ta' rilpivirine fid-doża rrakkomandata ta' 25 mg darba kuljum fuq l-intervall QTcF kien evalwat fi studju *randomised, crossover*, ikkontrollat bi placebo u b'mod attiv (moxifloxacin 400 mg darba kuljum) f'60 adult f'saħħtu, bi 13-il kejl tul perijodu ta' 24 siegħa fl-istat fiss. EDURANT fid-doża rrakkomandata ta' 25 mg darba kuljum ma kienx assoċjat ma' effett klinikament rilevanti fuq il-QTc.

Meta kienu studjati doży sopraterapewtiċi ta' 75 mg darba kuljum u ta' 300 mg darba kuljum ta' rilpivirine f'adulti f'saħħthom, id-differenzi massimi medji mqabbla għall-ħin (95% *upper confidence bound*) fl-intervall QTcF mill-placebo wara li ġiet ikkoreġuta l-linja baży kienu 10.7 (15.3) u 23.3 (28.4) ms, rispettivament. L-ġhoti ta' 75 mg darba kuljum u 300 mg darba kuljum ta' rilpivirine fl-istat fiss wassal għal C_{max} medja madwar 2.6-drabi u 6.7 drabi oghla, rispettivament, mis- C_{max} medja fl-istat fiss osservata bid-doża rrakkomandata ta' 25 mg darba kuljum ta' rilpivirine.

Effikaċja u sigurtà klinika

Popolazzjoni adulta

Individwi adulti li qatt ma ħadu kura qabel

L-evidenza tal-effikaċja ta' rilpivirine hija bbażata fuq l-analiżi ta' dejta ta' 96 ġimgħa minn żewġ provi tal-fażi 3 *randomised, double-blinded*, ikkontrollati b'mod attiv, TMC278-C209 (ECHO) u TMC278-C215 (THRIVE). Il-provi kienu mfassla b'mod identiku, ħlief għall-iskeda ta' kura fl-isfond (BR). Fl-analiżi tal-effikaċja fil-ġimgħa 96, ir-rata ta' rispons viroloġiku [tagħbija virali kkonfermata li ma tistax titkejjel (< 50 HIV-1 RNA kopja/ml)] giet evalwata f'pazjenti li kienu qed jirċievu rilpivirine 25 mg darba kuljum flimkien ma' BR versus pazjenti li kienu qed jirċievu efavirenz 600 mg darba kuljum flimkien ma' BR. Effikaċja tixxiebah għal rilpivirine dehret f'kull prova, bir-riżultat li ntweraw nuqqas ta' inferjorità għal efavirenz.

Pazjenti infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura antiretrovirali qabel u li kellhom RNA ta' HIV-1 ta' $\geq 5,000$ kopja/ml iddaħħlu fl-istudju u sarilhom eżami dwar is-suxxettibbiltà tagħhom għal N(t)RTIs u għan-nuqqas ta' mutazzjonijiet speċifiċi assoċjati ma' reżistenza għal NNRTI. F'ECHO, il-BR kien dejjem l-istess bl-N(t)RTIs tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' emtricitabine. Fi THRIVE, il-BR kien jikkonsisti f'żewġ N(t)RTIs magħżulin mill-investigatur: tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' emtricitabine jew zidovudine flimkien ma' lamivudine jew abacavir flimkien ma' lamivudine. F'ECHO, ir-*randomisation* kienet ikklassifikata permezz ta' eżami tat-tagħbija virali. Fi THRIVE, ir-*randomisation* kienet ikklassifikata permezz ta' eżami tat-tagħbija virali u tal-BR b'N(t)RTI.

Din l-analiżi kienet tinkludi 690 pazjent f'ECHO u 678 pazjent fi THRIVE li kienu temmew 96 ġimgħa ta' kura jew li waqfu qabel.

Fil-ġabra ta' analiżi minn ECHO u THRIVE, karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi ġew ibbilanċjati bejn il-fergħa ta' rilpivirine u l-fergħa ta' efavirenz. Tabella 4 turi għażla ta' karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi ta' pazjenti fil-fergħat ta' rilpivirine u ta' efavirenz.

Tabella 4: Karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi ta' individwi adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura antiretrovirali qabel fil-provi ECHO u THRIVE (ġabra ta' analiżi)		
	Ġabra ta' dejta mill-provi ECHO u THRIVE	
	Rilpivirine + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
Karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi		
Linja bażi medjana ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma (medda), log ₁₀ kopji/ml	5.0 (2-7)	5.0 (3-7)
Linja bażi medjana tal-ġhadd taċ-ċelluli CD4+ (medda), $\times 10^6$ ċellula/l	249 (1-888)	260 (1-1,137)
Perċentwal ta' individwi: b'koinfezzjoni bil-virus tal-epatite B/Ċ	7.3%	9.5%
Perċentwal ta' pazjenti bl-iskedi ta' kura fl-isfond li ġejjin: tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' emtricitabine	80.2%	80.1%
zidovudine flimkien ma' lamivudine	14.7%	15.1%
abacavir flimkien ma' lamivudine	5.1%	4.8%

BR=skeda ta' kura fl-isfond

It-tabella 5 hawn taht turi r-riżultati tal-analiżi ta' effikaċja fil-ġimgħa 48 u fil-ġimgħa 96 għall-pazjenti kkurati b'rilpivirine u għall-pazjenti kkurati b'efavirenz mid-dejta miġbura mill-provi ECHO u THRIVE. Ir-rata ta' rispons (tagħbija virali kkonfermata li ma tistax titkejjel < 50 HIV-1 RNA kopja/ml) f'ġimgħa 96 kienet komparabbli bejn il-fergħa ta' rilpivirine u l-fergħa ta' efavirenz. L-inċidenza ta' falliment viroloġiku kienet oġġla fil-fergħa ta' rilpivirine milli fil-fergħa ta' efavirenz fil-ġimgħa 96; iżda il-maġġorparti tal-fallimenti viroloġiċi sehhew fl-ewwel 84 ġimgħa ta' kura. Twaqqif minhabba avvenimenti avversi kien oġġla fil-fergħa ta' efavirenz f'ġimgħa 96 milli fil-fergħa ta' rilpivirine. Il-maġġorparti ta' dawn it-twaqqif sehhew fl-ewwel 48 ġimgħa ta' kura.

Tabella 5: Riżultat viroloġiku f'individwi adulti mill-provi ECHO u THRIVE (gabra ta' dejta fil-ġimgha 48 (primarja) u analiżi fil-ġimgha 96; ITT-TLOVR*)						
	Riżultat fl-analiżi fil-ġimgha 48			Riżultat fl-analiżi fil-ġimgha 96		
	Rilpivirine + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Differenza osservata (95% CI) [±]	Rilpivirine + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Differenza osservata (95% CI) [±]
Rispons (ikkomfermat < 50 HIV-1 RNA kopja/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)
Nuqqas ta' respons						
Falliment viroloġiku [†]						
Generali	9.0% (62/686)	4.8% (33/682)	MS	11.5% (79/686)	5.9% (40/682)	MS
≤ 100,000	3.8% (14/368)	3.3% (11/330)	MS	5.7% (21/368)	3.6% (12/329)	MS
> 100,000	15.1% (48/318)	6.3% (22/352)	MS	18.2% (58/318)	7.9% (28/353)	MS
Mewt	0.1% (1/686)	0.4% (3/682)	MS	0.1% (1/686)	0.9% (6/682)	MS
Waqfien minhabba każ avvers (AE)	2.0% (14/686)	6.7% (46/682)	MS	3.8% (26/682)	7.6% (52/682)	MS
Waqfien minhabba raġuni mhux AE [‡]	4.5% (31/686)	5.7% (39/682)	MS	7.0% (48/682)	8.1% (55/682)	MS
Rispons skont is-sottokategorija						
Skont l-isfond NRTI						
Tenofovir/emtricitabine	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)
Zidovudine/lamivudine	87.1% (88/101)	80.6% (83/103)	6.5 (-3.6; 16.7)	81.2% (82/101)	76.7% (79/103)	4.5% (-6.8; 15.7)
Abacavir/lamivudine	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)
Skont it-tagħbija virali fil-linja bażi (kopji/ml)						
≤ 100,000	90.2% (332/368)	83.6% (276/330)	6.6 (1.6; 11.5)	84.0% (309/368)	79.9% (263/329)	4.0 (-1.7; 9.7)
> 100,000	77.4% (246/318)	81.0% (285/352)	-3.6 (-9.8; 2.5)	70.1% (223/318)	75.4% (266/353)	-5.2 (-12.0; 1.5)
Skont l-ġhadd CD4 fil-linja bażi (x 10⁶ ċelluli/l)						
< 50	58.8% (20/34)	80.6% (29/36)	-21.7 (-43.0; -0.5)	55.9% (19/34)	69.4% (25/36)	-13.6 (-36.4; 9.3)
≥ 50-< 200	80.4% (156/194)	81.7% (143/175)	-1.3 (-9.3; 6.7)	71.1% (138/194)	74.9% (131/175)	-3.7 (-12.8; 5.4)
≥ 200-< 350	86.9% (272/313)	82.4% (253/307)	4.5 (-1.2; 10.2)	80.5% (252/313)	79.5% (244/307)	1.0 (-5.3; 7.3)
≥ 350	90.3% (130/144)	82.9% (136/164)	7.4 (-0.3; 15.0)	85.4% (123/144)	78.7% (129/164)	6.8 (-1.9; 15.4)

BR, background regimen=skeda ta' kura fl-isfond; CI, confidence interval=interval ta' kunfidenza; N=numru ta' individwi skont il-grupp ta' kura; MS=Mhux stabbilit

* żmien mahsub għall-ghoti tal-kura mqabbel ma' telf ta' rispons viroloġiku.

± Fuq il-bażi ta' approssimazzjoni normali.

§ L-individwi kisbu rispons viroloġiku (żewġ tagħbijiet virali konsekuttivi ta' < 50 kopja/ml) u żammewh sal-gimgha 48/96.

Differenza mbassra fir-rati ta' rispons (95% CI): għall-analiżi tal-gimgha 48: 1.6% (-2.2%; 5.3%) u għall-analiżi tal-gimgha 96: -0.4% (-4.6%; 3.8%); għat-tnejn valur $p < 0.0001$ (mhux inferjuri b'margini ta' 12%) mill-mudell ta' rigressjoni loġistika, inkluż fatturi ta' klassifikazzjoni u studju.

† Falliment viroloġiku fl-analiżi ta' effikaċja miġbura: tinkludi individwi li reġġu lura għal li kienu (tagħbija virali kkonfermata ta' ≥ 50 kopja/ml wara li kienu rrispondew għall-kura) jew li qatt ma kienu ġew soppressi (l-ebda tagħbija virali kkonfermata ta' < 50 kopja/ml, kemm jekk il-kura għadha għaddejja kif ukoll jekk twaqqfet minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja).

‡ eż., ma ġewx segwiti, ma ħadux il-medicina kif suppost, irtiraw il-kunsens.

Fil-gimgha 96, il-bidla medja mil-linja bażi fl-għadd taċ-ċelluli CD4+ kienet $+228 \times 10^6$ ċelluli/l fil-fergħa ta' rilpivirine u $+219 \times 10^6$ ċelluli/l fil-fergħa ta' efavirenz fil-ġabra ta' analiżi mill-provi ECHO u THRIVE [stima ta' differenza fil-kura (95% CI): 11.3 (-6.8; 29.4)].

Mill-analiżi ta' reżistenza miġbura tal-gimgha 96, ir-riżultat ta' reżistenza għal pazjenti li fallew b'mod viroloġiku definit fi protokoll, u ġenotipi akkoppjati (linja bażi u falliment) huwa muri fit-Tabella 6.

Tabella 6: Riżultat ta' reżistenza permezz ta' reġim ta' sfond NRTI (ġabra ta' analiżi ta' reżistenza tal-gimgha 96 mill-provi tal-ECHO u THRIVE)				
	tenofovir/ emtricitabine	zidovudine/ lamivudine	abacavir/ lamivudine	Kollha*
Ikkurati b'Rilpivirine				
Reżistenza [#] għal emtricitabine/lamivudine % (n/N)	6.9 (38/550)	3.0 (3/101)	8.6 (3/35)	6.4 (44/686)
Reżistenza għal rilpivirine % (n/N)	6.5 (36/550)	3.0 (3/101)	8.6 (3/35)	6.1 (42/686)
Ikkurati b'efavirenz				
Reżistenza għal emtricitabine/lamivudine % (n/N)	1.1 (6/546)	1.9 (2/103)	3.0 (1/33)	1.3 (9/682)
Reżistenza għal efavirenz % (n/N)	2.4 (13/546)	2.9 (3/103)	3.0 (1/33)	2.5 (17/682)

* In-numru ta' pazjenti li fallew b'mod viroloġiku u b'ġenotipi akkoppjati (linja bażi u falliment) kien ta' 71, 11, u 4 għal rilpivirine u 30, 10, u 2 għal efavirenz, għal sistemi ta' tenofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine, u abacavir/lamivudine, rispettivament.

Reżistenza kienet definiti bħala l-ħruġ ta' mutazzjoni assoċjata ma reżistenza fil-falliment.

Għal dawk il-pazjenti li fallew it-terapija b'rilpivirine u li żviluppaw reżistenza għal rilpivirine, ġeneralment irriżultat reżistenza inkroċjata għal NNRTIs (etravirine, efavirenz, nevirapine) approvati oħra.

L-istudju TMC278-C204 kienet prova *randomised*, ikkontrollata b'mod attiv, tal-fażi 2b f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu kura antiretrovirali qabel li jikkonsisti minn żewġ partijiet: parti inizjali *blinded* biex tinstab id-doża [doži ta' rilpivirine *blinded*] sa 96 gimgha, segwita minn parti fuq perijodu twil ta' żmien *open-label*. Fil-parti *open-label* tal-prova, pazjenti li originarjament kienu *randomised* għal waħda minn tliet doži ta' rilpivirine kienu lkoll ikkurati bi 25 mg ta' rilpivirine darba kuljum flimkien ma' BR, ladarba kienet intgħazlet id-doża għall-istudju tal-fażi 3. Pazjenti fil-fergħa ta' kontroll ingħataw 600 mg ta' efavirenz darba kuljum flimkien ma' BR fiż-żewġ partijiet tal-istudju. Il-BR kien jikkonsisti f'żewġ N(t)RTIs magħżula mill-investigatur: zidovudine flimkien ma' lamivudine jew tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' emtricitabine.

L-istudju TMC278-C204 ġabar fih 368 pazjent adult infettat b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu kura qabel li kellhom RNA ta' HIV-1 ta' $\geq 5,000$ kopja/ml fil-plażma, u li qabel rċevew $\leq$ ġimagħtejn ta' kura b'N(t)RTI jew b'impeditur ta' protease, ma użaw l-ebda NNRTIs qabel u sarilhom eżami ta'

suxxettibbiltà għal N(t)RTI u għan-nuqqas ta' mutazzjonijiet speċifiċi assoċjati ma' rezistenza għal NNRTI.

Fis-96 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/ml li kienu qed jingħataw 25 mg ta' rilpivirine (N=93) imqabbel ma' pazjenti li kienu qed jingħataw efavirenz (N=89) kien ta' 76% u 71%, rispettivament. Iz-żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kienet ta' 146×10^6 ċellula/l f'pazjenti li kienu qed jingħataw 25 mg ta' rilpivirine u ta' 160×10^6 ċellula/l f'pazjenti li kienu qed jingħataw efavirenz.

Minn dawk il-pazjenti li rrispondew għall-kura fil-ġimgha 96, 74% tal-pazjenti li rċevew rilpivirine baqgħu b'tagħbija virali li ma setgħetx titkejjel (< 50 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1) fil-ġimgha 240 meta mqabbel ma' 81% tal-pazjenti li rċevew efavirenz. Ma gie identifikat l-ebda tħassib dwar sigurtà fl-analiżi tal-ġimgha 240.

Popolazzjoni pedjatrika

F'individwi pedjatriċi li qatt ma rċevew trattament minn qabel ta' minn 12 sa inqas minn 18-il sena Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' rilpivirine 25 mg darba kuljum, flimkien ma' BR magħżul mill-investigatur li kien fih żewġ NRTIs, ġew ivvalutati fil-prova TMC278-C213 Koorti 1, b'fergħa waħda, ta' fażi 2, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża, f'individwi adoloxxenti infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament b'antiretrovirali qabel u jiżnu mill-inqas 32 kg. Din l-analiżi kienet tinkludi 36 pazjent li kienu temmew mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament jew waqfu qabel.

Is-36 individwu kellhom medjan ta' età ta' 14.5 snin (firxa: minn 12 sa 17-il sena), u 55.6% kienu nisa, 88.9% kienu Suwed u 11.1% kienu Asjatiċi. Il-medjan tal- linja bażi ta' RNA ta' HIV-1 fil-plasma kien $4.8 \log_{10}$ kopji kull ml, u l-medjan tal-linja bażi tal-għadd ta' ċelluli CD4+ kien 414×10^6 ċellula/l (firxa: 25 sa 983×10^6 ċellula/l).

Tabella 7 tiġbor fil-qosor ir-riżultati viroloġiċi ta' ġimgha 48 u ġimgha 240 għall-prova TMC278-C213 Koorti 1. Sitt individwi waqfu minhabba falliment viroloġiku sa ġimgha 48 u 3 individwi waqfu wara ġimgha 48. Individwu wiehed waqaf minhabba avveniment avvers f'ġimgha 48, u l-ebda individwi oħra ma waqfu minhabba avvenimenti avversi fl-analiżi ta' ġimgha 240.

Tabella 7: Riżultat viroloġiku f'individwi adoloxxenti fil-Koorti 1 ta' TMC278-C213 – analiżi f'ġimgha 48 u ġimgha 240; ITT-TLOVR*

	Ġimgha 48 N=36	Ġimgha 240 N=32
Rispons (ikkonfermati < 50 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1) [§]	72.2% (26/36)	43.8% (14/32)
≤ 100,000	78.6% (22/28)	48% (12/25)
> 100,000	50% (4/8)	28.6% (2/7)
Mingħajr rispons		
Falliment viroloġiku [±]		
Total	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)
Żieda fl-għadd ta' ċelluli CD4+ (medja)	201.2×10^6 ċelluli/l	113.6×10^6 ċelluli/l

N=numru ta' individwi f'kull grupp ta' trattament.

* Żmien ghat-telf ta' rispons viroloġiku fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata.

§ L-individwi kisbu rispons viroloġiku (żewġ ammonti virali konsekuttivi < 50 kopja/ml) u żammewh sa ġimgha 48 u ġimgha 240.

± Falliment viroloġiku fl-analiżi ta' effikaċja: tinkludi individwi li reġa' kellhom ammont virali gholi wara titjib (ammont virali ikkonfermat ≥ 50 kopja/ml wara li kienu rrispondew ghat-trattament) jew li qatt ma kienu soppressi (l-ebda ammont virali kkonfermat < 50 kopja/ml, jew li jkun għadhom għaddejnin jew waqfu minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja).

F'individwi pedjatriċi li qatt ma rċevew trattament minn qabel minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena
Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' dozi ta' rilpivirine aġġustati skont il-piż 12.5, 15, u 25 mg darba kuljum, flimkien ma' BR magħżul mill-investigatur li kien fih żewġ NRTIs, ġew ivvalutati fil-prova TMC278-C213 Koorti 2, b'fergħa waħda, ta' fażi 2, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża, f'individwi pedjatriċi infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu hađu trattament b'antiretrovirali qabel b'età minn 6 sa inqas minn 12-il sena u jiżnu mill-inqas 17-il kg. Din l-analiżi ta' 48 ġimgha kienet tinkludi 18-il individwu, 17 (94.4%) individwi lestew il-perjodu ta' trattament ta' 48 ġimgha, u individwu 1 (5.6%) waqqaf l-istudju kmieni minhabba li lahaq il-punt finali viroloġiku. It-18-il individwu kellhom età medjana ta' 9.0 snin (firxa minn 6 sa 11-il sena), u fil-linja bażi kien ta' 25 kg (firxa minn 17 sa 51 kg). 88.9% kienu Suwed u 38.9% kienu nisa. It-tagħbija virali medjana tal-linja bażi fil-plasma kienet ta' 55 400 (firxa 567-149 000) kopji kull mL, u l-medjan assolut tal-linja bażi tal-għadd ta' ċelluli CD4⁺ kien 432.5 x 10⁶ ċellula/L (firxa: 12-2 068 x 10⁶ ċellula/L).

In-numru ta' individwi b'HIV-1 RNA <50 kopja għal kull mL f'ġimgha 48 kien ta' 13/18 (72.2%), filwaqt li 3/18 (16.7%) individwi kellhom HIV-1 RNA ≥ 50 kopja għal kull mL f'ġimgha 48. Żewġ individwi kellhom tghabija virali nieqsa f'ġimgha 48 iżda baqgħu fl-istudju. It-tghabija virali għal dawn iż-2 parteċipanti kien ta' <50 kopja għal kull mL, wara ġimgha 48. Iż-żieda medjana f'CD4⁺ mil-linja bażi kienet ta' 220×10^6 ċelluli għal kull L (firxa -520 sa 635 x 10⁶ ċelluli għal kull L) f'ġimgha 48.

F'individwi pedjatriċi soppressi b'mod viroloġiku minn età ta' sentejn sa inqas minn 12-il sena
Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' rilpivirine dozi aġġustati skont il-piż 12.5, 15, u 25 mg darba kuljum, flimkien ma' BR magħżul mill-investigatur ġew ivvalutati f'TMC278HTX2002, prova b'fergħa waħda, ta' fażi 2, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'individwi pedjatriċi infettati b'HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku b'età minn 2 sa inqas minn 12-il sena u jiżnu mill-inqas 10 kg. Il-parteċipanti kollha lestew it-trattament ta' 48 ġimgha.

Is-26 individwu kellhom età medjana ta' 9.9 snin, 61.5% rġiel, 50% Suwed, 26.9% Asjatiċi and 23.1% Bojod. Il-piż medjan fil-linja bażi kien ta' 28.1 kg (firxa minn 16 sa 60 kg). It-tagħbija virali b'HIV-1 tal-linja bażi fil-plasma ma setgħetx tiġi osservata (<50 kopja għal kull mL) f'25 (96.2%) individwu u parteċipant 1 (3.8%) kellu tghabija virali tal-plażma fil-linja bażi ta' ≥ 50 kopja għal kull mL (125 kopja għal kull mL). Il-medjan assolut tal-linja bażi tal-għadd ta' ċelluli CD4⁺ kien 881.5 x 10⁶ ċellula/L (firxa: 458-1 327 x 10⁶ ċellula/L).

Is-26 individwu ttrattati b'rilpivirine (flimkien ma' BR) ġew soppressi b'mod viroloġiku (tghabija virali fil-plażma ta' <50 kopja għal kull mL) f'ġimgha 48. Il-bidla medjana fl-għadd ta' ċelluli CD4⁺ mil-linja bażi kienet ta' -27.5×10^6 ċelluli għal kull L (firxa -275 sa 279 x 10⁶ ċelluli għal kull L) f'ġimgha 48.

Tqala

Rilpivirine flimkien ma' programm ta' kura fl-isfond ġie valutat fi prova klinika ta' 19-il mara tqila waqt it-tieni u t-tielet trimestru, u wara l-ħlas. It-tagħrif farmakokinetiku juri li l-esponiment totali (AUC) għal rilpivirine bħala parti mill-programm ta' kura antiretrovirali kien madwar 30% inqas waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara l-ħlas (6-12-il ġimgha). Ir-rispons viroloġiku kien ġeneralment preservat matul l-istudju kollu: mit-12-il mara li temmew l-istudju, 10 nisa kienu mraġżna fl-aħħar tal-istudju; fiż-żewġ nisa l-oħra zieda fil-viral load ġiet osservata biss wara l-ħlas, għal mill-inqas mara waħda minhabba aderenza mhux ottimali suspettata. Ma kienx hemm trasmissjoni bejn omm u wild fl-10 trabi kollha li twieldu minn ommijiet li temmew il-prova u li għalihom l-istat ta' HIV kien disponibbli. Rilpivirine kien ittollerat tajjeb waqt it-tqala u wara l-ħlas. Ma kienx hemm riżultati godda

dwar is-sigurtà meta mqabbla mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' rilpivirine f'adulti infettati b'HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' rilpivirine kienu evalwati f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti b'età ta' ≥ 6 snin u li jiżnu ≥ 16 kg infettati b'HIV-1 li qatt ma ħadu trattament b'mediċini antiretrovirali qabel u soppressi b'mod viroloġiku. Esponiment għal rilpivirine generalment kien aktar baxx f'pazjenti infettati b'HIV-1 milli f'individwi f'saħħithom.

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, l-ogħla konċentrazzjoni ta' rilpivirine fil-plażma generalment tinkiseb fi żmien 4-5 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' EDURANT mhijiex magħrufa.

Effett tal-ikel fuq l-assorbiment

L-esponiment għal rilpivirine kien madwar 40% anqas meta EDURANT ingħata fi stat ta' sawm meta mqabbel ma' ikla b'ammont normali ta' kaloriji (533 kkal) jew ikla b'ammont oġġli ta' xaham u kaloriji (928 kkal). Meta EDURANT ingħata ma' xarba ta' nutriment li kien fiha ħafna proteini biss, l-esponimenti kienu 50% aktar baxxi minn meta ngħata ma' ikla. EDURANT għandu jittiehed ma' ikla biex jinkiseb l-aħjar assorbiment.

L-għoti tal-pilloli ta' 2.5mg mxerrda fl-ilma fi stat ta' sawm jew wara l-konsum ta' yoghurt irriżulta f'esponiment inqas ta' 31% u 28%, rispettivament, meta mqabbel ma' għoti wara ikla kalorika normali (533 kkal). Meta wiehed jiehu EDURANT fi stat ta' sawm jew jiehdu ma' xarba ta' nutriment jew yoghurt biss dan jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma, li possibbilment jista' jnaqqas l-effett terapewtiku ta' EDURANT (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

In vitro madwar 99.7% ta' rilpivirine huwa marbut ma' proteini tal-plażma, l-biċċa l-kbira mal-albumin. Id-distribuzzjoni ta' rilpivirine f'kompartimenti minbarra l-plażma (eż. fluwidu tal-moħħ u tas-sinsla, tnixxija tal-passaġġ ġenitali) ma kinux evalwati fil-bnedmin.

Bijottransformazzjoni

Esperimenti *in vitro* jindikaw li l-biċċa l-kbira ta' rilpivirine tgħaddi minn metabolizmu ossidattiv medjat mis-sistema taċ-ċitokroma P450 (CYP) 3A.

Eliminazzjoni

Il-*half life* terminali ta' rilpivirine hija ta' madwar 45 siegħa. Wara għoti ta' doża waħda ta' rilpivirine ^{14}C mill-ħalq, medja ta' 85% u 6.1% tar-radjuattività setgħet tiġi rkuprata mill-ippurgar u mill-awrina, rispettivament. Fl-ippurgar rilpivirine mhux mibdul kien jirrappreżenta bejn wiehed u ieħor madwar 25% tad-doża mogħtija. Kienu biss traċċi ta' rilpivirine mhux mibdul ($< 1\%$ tad-doża) li setgħu jitkejlu fl-awrina.

Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament antiretrovirali qabel jew soppressi b'mod viroloġiku b'età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 16-il kg li kienu qed jirċievu skeda ta' dożaġġ ibbażat fuq il-piż kienet kumparabbli jew oġġla (i.e. AUC kien 39% oġġla, fuq bażi ta' mudellar farmakokinetiku) minn dak miksub f'adulti infettati b'HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament qabel.

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 6 snin jew li jiżnu inqas minn 16-il kg ma ġewx evalwati formalment f'pazjenti.

Sess

Ma kienu osservati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' rilpivirine bejn in-nisa u l-irġiel.

Razza

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni għal rilpivirine f'pazjenti infettati bl-HIV indikat li r-razza ma kellha l-ebda effett rilevanti b'mod kliniku fuq l-esponiment ta' rilpivirine.

Indeboliment tal-fwied

Il-biċċa l-kbira ta' rilpivirine jiġi mmetabolizzat u mneħhi mill-fwied. Fi studju li qabbel 8 pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ A ta' Child-Pugh) ma' 8 individwi jaqblu magħhom bħala kontroll, u 8 pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (punteġġ B ta' Child-Pugh) ma' 8 individwi jaqblu magħhom bħala kontroll, l-esponiment ta' rilpivirine wara hafna doži kien 47% oghla f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied u 5% oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Madankollu, ma jistax jiġi eskluż li l-esponiment farmakoloġikament attiv, minghajr limiti ta' rilpivirine jiżdied b'mod sinifikanti f'indeboliment moderat tal-fwied.

Ma huwa ssuġġerit l-ebda aġġustament fid-doża iżda hija rrakkomandata l-kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. EDURANT ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (punteġġ C ta' Child-Pugh). Għalhekk, EDURANT mhux rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Koinfezzjoni b'epatite B u/jew b'epatite C

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li koinfezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew C ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment għal rilpivirine.

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' rilpivirine ma ġiex studjata f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi. It-tneħhija ta' rilpivirine mill-kliewi hija insinifikanti. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. F'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju, EDURANT għandu jintuża b'kawtela, minhabba li konċentrazzjonijiet tal-plażma jistgħu jiżdiedu bħala riżultat ta' bidla fl-assorbiment, fid-distribuzzjoni u/jew fil-metaboliżmu tal-medicina kkawżati minn funzjonament hażin tal-kliewi. F'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi jew mard tal-kliewi tal-aħħar stadju, EDURANT għandu jintuża ma' impeditur qawwi ta' CYP3A biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju. Minhabba li rilpivirine jintrabat b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma, x'aktarx li ma jitneħhiex b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi tad-demmi jew tal-peritonew (ara sezzjoni 4.2).

Tqala u Wara l-Hlas

L-esponiment għal rilpivirine totali wara t-tehid ta' rilpivirine 25 mg darba kuljum bħala parti mill-programm ta' kura antiretrovirali kien inqas waqt it-tqala (simili għat-2 u t-3 trimestru) meta mqabbel ma' wara l-hlas (ara Tabella 8). In-tnaqqis fil-parametri farmakokinetiċi ta' rilpivirine mhux marbut (i.e., attiv) waqt it-tqala meta mqabbel ma' ta' wara l-hlas kien anqas milli għal rilpivirine totali.

F'nisa li rċevew rilpivirine 25 mg darba kuljum waqt it-tieni trimestru ta' tqala, valuri intraindividwali medji għall-valuri totali ta' rilpivirine C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} kienu, rispettivament 21%, 29% u 35% inqas meta mqabbla ma' ta' wara l-hlas; matul it-3 trimestru ta' tqala, il-valuri ta' C_{max} , AUC_{24h} u C_{min} kienu, rispettivament, 20%, 31% u 42% inqas meta mqabbla ma' wara l-hlas.

Tabella 8: Riżultati Farmakokinetiċi ta' Rilpivirine Totali Wara l-Għoti ta' Rilpivirine 25 mg Darba Kuljum bħala Parti minn Programm ta' Kura Antiretrovirali, Matul it-2 Trimestru ta' Tqala, it-3 Trimestru ta' Tqala u Wara l-Hlas			
Farmakokinetika ta' rilpivirine totali (medja ± SD, t_{max}: medjan [firxa])	Wara l-Hlas (6-12-il Ġimgha) (n=11)	2 Trimestru ta' tqala (n=15)	3 Trimestru ta' tqala (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 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità minn doži ripetuti

Tossiċità tal-fwied assoċjata ma' induzzjoni tal-enzimi tal-fwied kienet osservata fl-annimali gerriema. Fil-klieb kienu nnutati effetti bħal tal-kolestazi.

Studji dwar tossiċità riproduttiva

Studji fl-annimali ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità rilevanti tal-embriju jew tal-fetu jew effett fuq il-funzjoni riproduttiva. Ma kien hemm l-ebda teratoġeniċità b'rilpivirine fil-firien u fil-fniek. L-esponimenti (fuq bażi tal-AUC) tal-embriju u l-fetu fil-Livelli Fejn Ma Kien Osservat l-Ebda Każ Avvers (NOAELs) fil-firien u l-fniek kienu rispettivament 15 u 70 darba oghla mill-esponiment tal-bnedmin (b'età aktar minn 12-il sena) bid-doża rakkomandata.

Każijiet ta' kanċer u ta' tibdiliet ġenetiċi

Rilpivirine kien evalwat għall-possibbiltà ta' kanċer permezz ta' għoti sfurzati mill-ħalq lill-ġrieden u lill-firien sa 104 ġimġhat. Bl-aktar doži baxxi ttestjati fl-istudji dwar jekk jikkawżax kanċer, l-esponimenti sistemici (ibbażati fuq l-AUC) għal rilpivirine kienu akbar 12-il darba (ġrieden) u akbar 1.4 drabi (firien), meta mqabbla mal-esponiment mistenni fil-bnedmin f'doża rakkomandata. Fil-firien, ma kien hemm l-ebda neoplażmi marbuta mal-medicina. Fil-ġrieden, rilpivirine kien pożittiv għal nepolażmi epatoċellulari kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa. Is-sejbiet epatoċellulari osservati fil-ġrieden jistgħu jkunu speċifiċi għall-annimali gerriema.

It-testijiet għal rilpivirine irriżultaw fin-negattiv fin-nuqqas u l-preżenza ta' sistema ta' attivazzjoni metabolika fl-analiżi *in vitro* ta' tibdil ġenetiku bil-kontra Ames u l-klastoġeniċità *in vitro* fl-analiżi ta' limfoma fil-ġrieden. Rilpivirine ma kkawżax ħsara fil-kromosomi waqt it-test *in vivo* tal-mikronukleju fil-ġrieden.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Croscarmellose sodium (E468)
Lactose monohydrate
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Polysorbate 20
Povidone K30 (E1201)
Sodium lauryl sulfate (E487)
Sodium stearyl fumarate

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u l-umdità. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali ta' ħażna.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-Alu/Alu pperforat ta' doża unità reżistenti għat-tfal b'dessikant integrat fis-saff ta' ġewwa u folja għatu li titqaxxar tal-Aluminju/Karta. Kull folja fiha 10 x 1 pilloli dispersibbli. Kull kartuna fiha 90 x 1 pilloli dispersibbli.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/736/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 Novembru 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 22 Lulju 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I)RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti tar-biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikatippubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EDURANT 25 mg pilloli miksijin b'rita
rilpivirine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' rilpivirine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/736/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

edurant 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru} [kowl tal-prodott]
SN {numru} [numru tas-serje]
NN {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

EDURANT 25 mg pilloli miksijin b'rita
rilpivirine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' rilpivirine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-flixkun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/11/736/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA 2.5 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

EDURANT 2.5 mg pilloli dispersibbli
rilpivirine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 2.5 mg ta' rilpivirine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 x 1 pillola dispersibbli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

Xerred f'likwidu
Tomghodx
Tiblast shiha

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u l-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/736/002

13. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

edurant 2.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru} [kowd tal-prodott]
SN {numru} [numru tas-serje]
NN {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA 2.5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

EDURANT 2.5 mg pilloli dispersibbli
rilpivirine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

EDURANT pilloli ta' 25 mg miksijin b'rila rilpivirine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum EDURANT u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu EDURANT
3. Kif għandek tiehu EDURANT
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen EDURANT
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum EDURANT u għalxiex jintuza

EDURANT fih rilpivirine li jintuza għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus tal-Immunodeficienza Umana. Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini tal-HIV msejja immedjati ta' reverse transcriptase mhux nucleoside (NNRTIs). EDURANT jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV fil-gisem tiegħek.

EDURANT jintuza flimkien ma' medicini oħra tal-HIV biex jitratta adulti, adolexxenti u tfal li jiżnu mill-inqas 25 kg li huma infettati bl-HIV.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek liema taħlita ta' medicini hija l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu EDURANT

Tihux EDURANT jekk inti allergiku/ għal rilpivirine jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (imnizżla fis-sezzjoni 6).

Tihux EDURANT flimkien ma' kwalunkwe waħda mill-medicini li ġejjin minhabba li jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem EDURANT jew il-mod li bih taħdem il-medicina l-oħra:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin (medicini li jintużaw għall-kura tal-epilessija u li jilqgħu kontra aċċessjonijiet)
- rifampicin, rifapentine (medicini li jintużaw għall-kura ta' xi infezzjonijiet tal-batterji bħat-tuberkulozi)
- omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, (immedjati tal-pompa tal-proton li huma medicini biex jilqgħu kontra u li jikkuraw ulċeri fl-istonku, ħruq ta' stonku jew mard ta' rifluss tal-aċidu)
- dexamethasone (kortikosteroid użat f'varjetà ta' kundizzjonijiet bħal infjammazzjoni u reazzjonijiet allergiċi) meta jittiehed mill-ħalq jew jiġi injettat, hliet jekk jittiehed bħala doża waħda
- prodotti li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) (prodott magħmul mill-ħxejjex li jintuza għad-depressjoni).

Jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn t'hawn fuq, staqsi lit-tabib tiegħek dwar alternattivi oħra.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu EDURANT.

EDURANT mhuwiex kura għall-infezzjoni tal-HIV. Huwa parti minn kura li tnaqqas l-ammont tal-virus fid-demm.

EDURANT intuża f'numru limitat biss ta' pazjenti ta' età ta' 65 sena jew aktar. Jekk inti tagħmel ma' dan il-grupp ta' età, jekk jogħġbok iddiskuti l-użu ta' EDURANT mat-tabib tiegħek.

Għid lit-tabib dwar is-sitwazzjoni tiegħek

Kun ċert li tiċċekkja l-punti kollha li ġejjin u li tgħid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek jew qatt kellek **problemi bil-fwied**, inkluż epatite B u/jew Ċ, u/jew **problemi bil-kliewi**. It-tabib tiegħek jista' jikkalkula kemm hu qawwi l-mard tal-fwied jew tal-kliewi tiegħek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tieħu EDURANT.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi **sintomi ta' infezzjonijiet** (per eżempju, deni, tkexkix ta' bard, għaraq). F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avanzata u storja ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun hemm sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel ftit taż-żmien wara li tinbeda l-kura tal-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi jsejnhu minhabba titjib fir-rispons immuni tal-ġisem, li jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled infezzjonijiet li jista' jkun li kienu preżenti mingħajr ebda sintomi evidenti.
- Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssejnh meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jsejnhu wkoll wara li tibda tieħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsejnhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tieħu xi mediċini li jistgħu jikkawżaw taħbit tal-qalb mhux regolari li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja (Torsade de Pointes).

Tfal

EDURANT mhux qiegħed biex jintuża fi tfal b'età ta' inqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 14-il kg, minhabba li ma ġiex evalwat f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u EDURANT

Inti għandek tieħu EDURANT flimkien ma' mediċini oħra tal-HIV. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar liema mediċini tal-HIV jistgħu jingħataw ma' EDURANT u t-tnejn flimkien se tiddeċiedu liema taħlita taqdi l-aħjar il-bżonnijiet tiegħek. Segwi l-istruzzjoni tat-tabib tiegħek bir-reqqa.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-livelli ta' EDURANT fid-demm meta jittieħdu fl-istess ħin ma' EDURANT.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Mhuwiex rakkomandat li thallat EDURANT ma' impedituri oħra ta' reverse transcriptase li mhuwiex nucleoside (NNRTIs) bħalma huma delavirdine, efavirenz, etravirine, u nevirapine.

L-effetti ta' EDURANT jew ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tieħu EDURANT flimkien ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tieħu:

- rifabutin (mediċina li tikkura xi infezzjonijiet batteriċi). Jekk tieħu in il-mediċina waqt li qed tieħu EDURANT, jekk jogħġbok aqra kif għandek tieħu EDURANT f'sezzjoni 3, "Istruzzjonijiet għal użu kif support fl-adulti u adolexxenti (b'età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena)".
- clarithromycin, erythromycin (antibijotiċi)
- cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine (antagonisti tar-riċettur ta' H₂ li jintużaw biex jiġu kkurati ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren jew li jintużaw biex jittaffa ħruq ta' stonku minhabba rifluss ta' aċidu). Jekk inti tieħu dawn il-mediċini, jekk jogħġbok aqra b'attenzjoni kif għandek

toħodhom f'sezzjoni 3 "Istruzzjonijiet għal użu kif suppost fl-adulti u adolexxenti (b'età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena)".

- antaċidi (jintużaw biex jikkuraw mard marbut mal-aċidu fl-istonku; pereżempju, aluminium/magnesium hydroxide, calcium carbonate). Jekk inti tieħu dawn il-mediċini, jekk jogħġbok aqra b'attenzjoni kif għandek toħodhom f'sezzjoni 3 "Istruzzjonijiet għal użu kif suppost fl-adulti u adolexxenti (b'età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena)".
- methadone (użat għall-kura tas-sintomi li jirriżultaw mit-twaqqif u mid-dipendenza fuq narkotiċi)
- dabigatran etexilate (antikoagulant).

Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini mnizzla hawn fuq.

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila jew qed tippjana biex tinqabad tqila. Nisa tqal għandhom jiddiskutu l-użu ta' EDURANT mat-tabib tagħhom.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi pazjenti jistgħu jhossu gheja, sturdament jew hedla tan-nghas waqt li jkunu qed jieħdu kura bi EDURANT. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok għajjen, stordut jew imħeddel waqt li tkun qed tieħu EDURANT.

EDURANT fih lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

EDURANT fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tgħid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

3. Kif għandek tieħu EDURANT

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju

Istruzzjonijiet għal użu kif suppost fl-adulti, adolexxenti u tfal (li jiżnu mill-inqas 25 kg)

EDURANT huwa disponibbli wkoll bħala pilloli dispersibbli għal pazjenti pedjatriċi b'età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 14-il kg u inqas minn 25 kg (**ara l-istruzzjonijiet għall-użu separati**). Il-pilloli miksija b'rita u l-pilloli dispersibbli mhumiex l-istess. M'għandekx tibdel il-pillola miksija b'rita ta' 25 mg ma' għaxar pilloli dispersibbli ta' 2.5 mg.

Id-doża ta' EDURANT hija ta' pillola waħda, darba kuljum.

EDURANT **għandu jittiehed ma' ikla**. Ikla hija importanti biex tikseb il-livelli tas-sustanza attiva li suppost ikollok fil-ġisem tiegħek. Xarba nutrittiva waħedha (eż., li fiha ħafna proteini) ma tistax tittiehed minflok ikla.

Hemm erba' sitwazzjonijiet li għandhom jingħataw attenzjoni speċjali:

1. **Jekk inti tieħu rifabutin** (mediċina li tikkura xi infezzjonijiet batteriċi), hu żewġ pilloli ta' EDURANT darba kuljum, Meta tieqaf tieħu rifabutin, hu pillola waħda ta' EDURANT darba kuljum. Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk m'intix żgur.

2. **Jekk inti tiehu antaċidu** (medicina biex tikkura mard marbut mal-aċidu fl-istonku bħalma hu aluminium / magnesium hydroxide, calcium carbonate). Hu l-antaċidu mill-anqas sagħtejn qabel jew mill-anqas 4 sigħat wara EDURANT (ara sezzjoni 2 “Mediċini oħra u EDURANT”).
3. **Jekk inti tiehu antagonist tar-riċettur H₂** (medicini li jintużaw biex jikkuraw ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren jew jintużaw biex itaffu ħruq ta’ stonku minħabba rifluss tal-aċidu (bħalma huma cimetidine, famotidine, nizatidine jew ranitidine). Hu l-antagonist tar-riċettur H₂ mill-anqas 12-il siegħa qabel jew mill-anqas 4 sigħat wara EDURANT (ara sezzjoni 2 “Mediċini oħra u EDURANT”). Antagonisti tar-riċettur H₂ m’għandhomx jittiehdu bi skeda ta’ darbtejn kuljum. Kellem lit-tabib tiegħek dwar skeda alternattiva.
4. **Jekk tiehu didanosine** (medicina biex titratta infezzjoni tal-HIV), ma jkun meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojt mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas erba’ sigħat wara EDURANT (li għandu jingħata mal-ikel).

Kif tneħhi l-ghatu li ma jistax jinfetħ mit-tfal



Il-flixxkun jiġi b’ghatu li ma jistax jinfetħ mit-tfal. Huwa jista’ jifetħ billi timbotta l-ghatu bil-kamin ’l isfel filwaqt li ddawwru lejn ix-xellug.

Jekk tiehu EDURANT aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih. F’każ ta’ doża eċċessiva, inti jista’ jkollok uġiġh ta’ ras, nawsja, sturdament u/jew ħolm mhux normali.

Jekk tinsa tiehu EDURANT

Jekk tinduna **fi żmien 12-il siegħa minn meta s-soltu tiehu EDURANT**, inti għandek tiehu l-pillola kemm jista’ jkun malajr. Il-pillola EDURANT għandha tittiehed ma’ ikla. Imbagħad hu d-doża li jmiss bhas-soltu. Jekk tinduna **wara 12-il siegħa**, aqbeż dik id-doża u hu d-doži li jmiss bhas-soltu. M’għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti wara li jkun għaddew inqas minn 4 sigħat minn meta tkun ħadt EDURANT, hu pillola oħra ma’ ikla. Jekk tirremetti wara li jkun għaddew aktar minn 4 sigħat minn meta tkun ħadt EDURANT, inti ma jkollokx bżonn terġa’ tiehu pillola oħra sa ma jmisssek tiehu l-pillola li jkun imiss fl-iskeda regolari tiegħek.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk m’intix ċert dwar x’għandek tagħmel jekk tinsa tiehu doża jew jekk tirremetti.

M’għandekx tieqaf tiehu EDURANT

It-trattament tal-HIV ma jfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV! M’għandekx tieqaf tiehu EDURANT mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Anki jekk thossok aħjar, tiqafx tiehu EDURANT jew il-mediċini l-oħra tiegħek tal-HIV. Jekk tagħmel dan tkun qed iżżid ir-riskju li l-virus jiżviluppa reżistenza. L-ewwel kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulhadd.

Komuni ħafna (**tista’ taffettwa iktar minn persuna 1 minn kull 10**):

- uġiġh ta’ ras
- nawsja
- tbat biex torqod (insomnja)
- thossok sturdut

- tibdil f'wieħed mit-testijiet ta' rutina tal-fwied tiegħek (transaminase)
- żieda fil-kolesterol u/jew fl-amylase tal-frixa fid-demm tiegħek

Komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10):

- ħolm mhux normali
- raxx
- uġiġħ fl-istonku
- depressjoni
- thossok għajjen ħafna
- rimettar
- thossok bi nġhas
- nuqqas ta' aptit
- disturb fl-irqad
- skumdità fl-istonku
- thossok depress
- ħalq xott
- għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm u/jew tal-plejtlits, tnaqqis fl-emoglobina fid-demm tiegħek, żieda fit-trigliceridi, fil-lipase u/jew fil-bilirubin fid-demm tiegħek

Mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100):

- sinjali jew sintomi ta' infjammazzjoni jew infezzjoni (per eżempju deni, tkexkix ta' bard, għaraq (sindrome ta' riattivazzjoni immuni).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' **Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen EDURANT

Żomm din il-medicina fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-flixxkun originali sabiex tilqa' mid-dawl. Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali ta' ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih EDURANT

- Is-sustanza attiva hi rilpivirine, fil-forma ta' rilpivirine hydrochloride. Kull pillola ta' EDURANT fiha rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 25 mg ta' rilpivirine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra tal-qalba tal-pillola miksija b'rita huma lactose monohydrate, croscarmellose sodium (E468), povidone K30 (E1201), polysorbate 20, silicified microcrystalline cellulose (E460) u magnesium stearate (E470b). Il-kisja tar-rita fiha lactose monohydrate, hypromellose 2910 6 mPa.s (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 3000 u triacetin (E1518).

Kif jidher EDURANT u l-kontenut tal-pakkett

Pillola minn bajda sa ofwajt, miksija b'rita, tonda, konvessa fuq iż-żewġ naħat, b'“TMC” fuq naħa waħda u b'“25” fuq in-naħa l-oħra.

Flixxun b'għatu li ma jistgħux jifthuh it-tfal li fih 30 pillola miksijin b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Il-Manifattur

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

Għal kwalunkwe tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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 Λτδ

Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

EDURANT pilloli ta' 2.5 mg dispersibbli rilpivirine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek (jew it-tifel/tifla tiegħek) biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek (jew tat-tifel/tifla tiegħek).
- Jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- L-informazzjoni f'dan il-fuljett huwa għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek – iżda f'dan il-fuljett ahna normalment ngħidu biss 'inti'.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum EDURANT u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu EDURANT
3. Kif għandek tiehu EDURANT
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen EDURANT
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum EDURANT u għalxiex jintuża

EDURANT fih 'rilpivirine' li jintuża għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus tal-Immunodeficienza Umana. Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini tal-HIV msejja immedjati ta' reverse transcriptase mhux nucleoside (NNRTIs). EDURANT jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV fil-gisem.

EDURANT jintuża flimkien ma' medicini oħra tal-HIV biex jittratta tfal u adolexxenti b'età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 14-il kg u inqas minn 25 kg li huma infettati bl-HIV.

It-tabib tiegħek se jtkellem miegħek dwar liema tahlita ta' medicini hija l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu EDURANT

Tihux EDURANT jekk inti allergiku/ għal rilpivirine jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Tihux EDURANT flimkien ma' kwalunkwe waħda mill-medicini li ġejjin minhabba li jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem EDURANT jew il-mod li bih taħdem il-medicina l-oħra:

- carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin (medicini li jintużaw għall-kura tal-epilessija u li jilqgħu kontra aċċessjonijiet)
- rifampicin, rifapentine (medicini li jintużaw għall-kura ta' xi infezzjonijiet tal-batterji bħat-tuberkulożi)
- omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, (immedjati tal-pompa tal-proton li huma medicini biex jilqgħu kontra u li jikkuraw ulċeri fl-istonku, ħruq ta' stonku jew mard ta' rifluss tal-aċidu)
- dexamethasone (kortikosteroid użat f'varjetà ta' kundizzjonijiet bħal infjammazzjoni u reazzjonijiet allergiċi) meta jittiehed mill-ħalq jew jiġi injettat, ħlief jekk jittiehed bħala doża waħda
- prodotti li fihom St John's wort (prodott magħmul mill-ħxejjex li jintuża għad-depressjoni).

Tihux EDURANT jekk kwalunkwe waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk għandek xi dubju, tkellem mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek qed tiehu EDURANT. Saqsi lit-tabib tiegħek dwar alternattivi għall mediċini mnizzla hawn fuq.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel mainti tibda tiehu EDURANT.

EDURANT mhuwiex kura għall-infezzjoni tal-HIV. Huwa parti minn kura li tnaqqas l-ammont tal-virus fid-demm.

Għid lit-tabib dwar is-sitwazzjoni tiegħek

Kun ċert li tiċċekkja l-punti kollha li ġejjin u li tgħid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek jew qatt kellek **problemi bil-fwied**, inkluż epatite B u/jew Ċ, u/jew **problemi bil-kliewi**. It-tabib tiegħek jista' jikkalkula kemm hu qawwi l-mard tal-fwied jew tal-kliewi tiegħek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tiehu EDURANT.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota xi **sintomi ta' infezzjonijiet** (per eżempju, deni, tkexxix ta' bard, għaraq). F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata u storja ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun hemm sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel ftit taż-żmien wara li tinbeda l-kura tal-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi jseħhu minhabba titjib fir-rispons immuni tal-ġisem, li jgħinu lill-ġisem biex jiġġieled infezzjonijiet li jista' jkun li kienu preżenti mingħajr ebda sintomi evidenti.
- Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħhu wkoll wara li tibda tiehu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatement biex tfittex il-kura meħtieġa.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu xi mediċini li jistgħu jikkawżaw taħbit tal-qalb mhux regolari li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja (Torsade de Pointes).

Tfal

Tużax EDURANT fi tfal b'età ta' inqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 14-il kg minhabba li ma ġiex evalwat f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u EDURANT

Inti għandek tiehu EDURANT flimkien ma' mediċini oħra tal-HIV. It-tabib tiegħek se jgħidlek dwar liema mediċini tal-HIV jistgħu jittiehdu ma' EDURANT u t-tnejn flimkien se tiddeċiedu liema tahlita taqdi l-aħjar il-bżonnijiet tiegħek. Inti għandek isseġwi l-istruzzjoni tat-tabib tiegħek bir-reqqa.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-livelli ta' EDURANT fid-demm meta jittiehdu fl-istess ħin ma' EDURANT.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Mhuwiex rakkomandat li thallat EDURANT ma' impedituri oħra ta' reverse transcriptase li mhuwiex nucleoside (NNRTIs) bħalma huma delavirdine, efavirenz, etravirine, u nevirapine.

L-effetti ta' EDURANT jew ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiehu EDURANT flimkien ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tiehu:

- antibijotiċi bħal clarithromycin, erythromycin
- cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine (antagonisti tar-riċettur ta' H₂ li jintużaw biex jiġu kkurati ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren jew li jintużaw biex jittaffa ħruq ta' stonku minhabba rifluss ta' aċidu). Jekk inti tiehu dawn il-mediċini, jekk jogħġbok aqra b'attenzjoni kif għandek tohodhom f'sezzjoni 3.

- antaċidi (jintużaw biex jikkuraw mard marbut mal-aċidu fl-istonku; pereżempju, aluminium/magnesium hydroxide, calcium carbonate). Jekk inti tiegħu dawn il-mediċini, jekk jogħġbok aqra b'attenzjoni kif għandek tohodhom f'sezzjoni 3.
- methadone (użat għall-kura tas-sintomi li jirriżultaw mit-twaqqif u mid-dipendenza fuq narkotiċi)
- dabigatran etexilate (antikoagulant).

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu kwalunkwe mediċina mnizzla hawn fuq.

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila jew qed tippjana biex tinqabad tqila. Nisa tqal għandhom jiddiskutu l-użu ta' EDURANT mat-tabib tagħhom.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu xi mediċina.

Sewqan, ċiklizmu, u użu ta' għodda jew thaddim ta' magni

Xi pazjenti jistgħu jhossuhom għajjena sturduti jew imhedda waqt li jkunu qed jieħdu trattament b'EDURANT.

- M'għandekx issuq, tagħmel ċiklizmu jew tuża għodda jew magni jekk thossok għajjen, stordut jew imheddel waqt li tkun qed tiegħu EDURANT.

EDURANT fih lactose u sodium

Din il-mediċina fiha lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tgħid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

3. Kif għandek tiegħu EDURANT

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek kemm il-pillola dispersibbli ta' EDURANT għandek tiegħu. EDURANT pilloli dispersibbli **għandhom jiġu mxerrda fl-ilma u għandhom jittieħdu ma' ikla.**

- EDURANT huwa disponibbli wkoll bħala pilloli miksija b'rita għal pazjenti pedjatriċi u adulti li jiżnu mill-inqas 25 kg (ara l-istruzzjonijiet għall-użu separati). Il-pilloli miksija b'rita u l-pilloli dispersibbli mhumex l-istess. M'għandekx tibdel il-pillola miksija b'rita ta' 25 mg ma' għaxar pilloli dispersibbli ta' 2.5 mg.

Istruzzjonijiet għall-użu

EDURANT pilloli dispersibbli **għandu jittieħed ma' ikla.** Ikla hija importanti biex tikseb il-livelli tal-mediċina li suppost ikollok fil-gisem tiegħek. Xarba nutrittiva waħedha (bħal taħlita tal-proteini) jew jogurt ma tistax tittieħed minflok ikla.

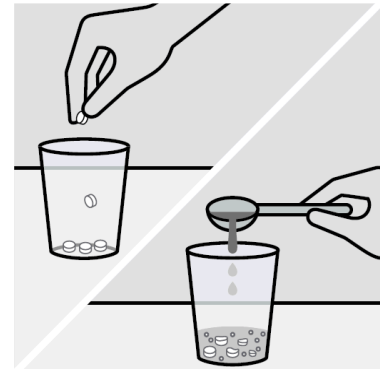
Ipprepara u hu EDURANT pilloli dispersibbli kuljum eżattament kif jgħidlek it-tabib. Aqra dawn l-istruzzjonijiet bir-reqqa qabel ma inti tiegħu EDURANT pilloli dispersibbli. It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm-il pillola dispersibbli ta' EDURANT għandek b'żonn tiegħu, fuq bażi tal-piż tiegħek. EDURANT pilloli dispersibbli għandhom jiġu mxerrda fl-ilma. M'għandekx tomghod jew tibra' l-pilloli shaħ.

Pass 1: Ipprepara l-medicina

- Ghodd in-numru ta' pilloli li għandek bżonn u aqta' kull unità mill-pakkett folja mal-linja bit-tikek.
- Timbuttax il-pilloli barra mill-folja peress li jistgħu jinkisru.
- Għal kull unità, qaxxar lura l-folja bil-galbu fid-direzzjoni tal-vleġġa.

Pass 2: Poġġi l-pilloli go tazza

- Poġġi l-pilloli bil-galbu go tazza. Tgħaffiġx il-pilloli.
- Żid 5 mL (kuċċarina 1) ta' ilma f'temperatura tal-kamra fit-tazza.
- Obrom it-tazza b'attenzjoni biex ixxerred il-pilloli. It-taħlita ser tibda tidher imċajpra.



Jekk twaqqa' xi medicina, naddaf dak li tkun waqqajt. Armi l-bqija tal-medicina ppreparata u għamel doża ġdida.

Għandek tiehu d-doża tal-medicina immedjatement. Jekk ma tihux il-medicina immedjatement, armi t-taħlita, u pprepara doża ġdida tal-medicina.

Pass 3: It-tehid tal-medicina

- Hu l-medicina ppreparata kollha immedjatement jew żid 5 mL oħra (kuċċarina 1) ta' jew ilma jew kwalunkwe waħda minn li ġejjin biex tgħin fl-ġhoti: ħalib, meraq tal-laring jew zalza tat-tuffieħ li ġie akklimatizzat għal temperatura tal-kamra qabel l-użu.
- Obrom u hu l-medicina kollha immedjatement. Mgħarfa tista' tintuża jekk ikun hemm bżonn.
- Kun żgur li d-doża kollha tkun ittiehdet u l-ebda medicina ma tibqa' fit-tazza, jekk ikun hemm bżonn żid 5 mL oħra (kuċċarina 1) ta' ilma jew l-istess xorb (ħalib, meraq tal-laring) jew zalza tat-tuffieħ, obrom u ixrob immedjatement

Hemm tliet sitwazzjonijiet li għandhom jingħataw attenzjoni speċjali. Jekk inti tiehu:

- **Antaċidu** (medicina biex tikkura mard marbut mal-aċidu fl-istonku bħalma hu aluminium / magnesium hydroxide, calcium carbonate). Hu l-antaċidu jew
 - mill-anqas sagħtejn qabel jew,
 - mill-anqas 4 sigħat wara EDURANT (ara sezzjoni 2 “Medicini oħra u EDURANT”).
- **Antagonist tar-riċettur H₂** (medicini li jintużaw biex jikkuraw ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren jew jintużaw biex itaffu hruq ta' stonku minħabba rifluss tal-aċidu (bħalma huma cimetidine, famotidine, nizatidine jew ranitidine). Hu l-antagonist tar-riċettur H₂ jew:
 - mill-anqas 12-il siegħa qabel jew,
 - mill-anqas 4 sigħat wara EDURANT (ara sezzjoni 2 “Medicini oħra u EDURANT”).Antagonisti tar-riċettur H₂ m'għandhomx jittiehdu bi skeda ta' darbtejn kuljum. Kellem lit-tabib tiegħek dwar skeda alternattiva.
- **Didanosine** (medicina biex titratta infezzjoni tal-HIV), ma jkun meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojta
 - mill-inqas sagħtejn qabel EDURANT jew,
 - mill-inqas erba' sigħat wara EDURANT (li għandu jingħata mal-ikel).

Jekk tiehu EDURANT aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih. F'każ ta' doża eċċessiva, inti jista' jkollok ugiġh ta' ras, nawsja, thossok sturdut u/jew ikollok ħolm mhux normali.

Jekk tinsa tiehu EDURANT

Jekk tinduna **fi żmien 12-il siegħa minn meta s-soltu tiehu EDURANT**, inti għandek tiehu d-doża kemm jista' jkun malajr. Il-pilloli ta' EDURANT għandhom jittiehdu ma' ikla. Imbagħad hu d-doża li jmiss bħas-soltu. Jekk tinduna **wara 12-il siegħa**, aqbez dik id-doża u hu d-doża li jmiss bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Ikkuntattja t-tabib tiegħek jekk m'intix ċert dwar x; għandek tagħmel jekk taqbez doża.

Jekk tirremetti wara li tkun ħadt EDURANT

Jekk tirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta tkun ħadt EDURANT, hu doża oħra ma' ikla. Jekk tirremetti wara li jkun għaddew aktar minn 4 sigħat minn meta tkun ħadt EDURANT, inti ma jkollokx bżonn terġa' tiehu doża oħra sa ma jmissek tiehu d-doża li jkun imiss fl-iskeda regolari.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk m'intix ċert dwar x'għandek tagħmel jekk tirremetti wara li tiehu din il-medicina.

M'għandekx tieqaf tiehu EDURANT

It-trattament tal-HIV ma jfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV! M'għandekx tieqaf tiehu EDURANT mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Anki jekk thossok aħjar, twaqqafx EDURANT jew il-medicini l-oħra tal-HIV. Jekk tagħmel dan, ikun qed iżżid ir-riskju li l-virus jiżviluppa rezistenza. Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieqaf tiehu din il-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni ħafna (**tista' taffettwa iktar minn persuna 1 minn kull 10**):

- ugiġh ta' ras
- nawsja
- tbat biex torqod (insomnja)
- thossok sturdut
- tibdil f'wieħed mit-testijiet ta' rutina tal-fwied tiegħek (transaminase)
- zieda fil-kolesterol u/jew fl-amylase tal-frixa fid-demm tiegħek

Komuni (**tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10**):

- ħolm mhux normali
- raxx
- ugiġh fl-istonku
- depressjoni
- thossok għajjen ħafna
- rimettar
- thossok bi nġhas
- nuqqas ta' aptit
- disturb fl-irqad
- skumdità fl-istonku
- thossok depress
- ħalq xott
- għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demm u/jew tal-plejtlits, tnaqqis fl-emoglobina fid-demm tiegħek, zieda fit-trigliceridi, fil-lipase u/jew fil-bilirubin fid-demm tiegħek

Mhux komuni (**tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100**):

- sinjali jew sintomi ta' infjammazzjoni jew infezzjoni (per eżempju deni, tkexkix ta' bard, għaraq (sindrome ta' riattivazzjoni immuni).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen EDURANT

Żomm din il-medicina fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Ahzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u l-umdità. Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali ta' hażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih EDURANT

- Is-sustanza attiva hi 'rilpivirine', fil-forma ta' 'rilpivirine hydrochloride'. Kull pillola dispersibbli ta' EDURANT fiha rilpivirine hydrochloride ekwivalenti għal 2.5 mg ta' rilpivirine.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra tal-pillola dispersibbli huma croscarmellose sodium (E468), lactose monohydrate, mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460), polysorbate 20, povidone K30 (E1201), sodium lauryl sulfate (E487) u sodium stearyl fumarate.

Kif jidher EDURANT u l-kontenut tal-pakkett

Pillola minn bajda sa kważi bajda, tonda, 6.5 mm, imnaqqxa b'"TMC" fuq naħa waħda u b'"PED" fuq in-naħa l-oħra.

EDURANT 2.5 mg pilloli dispersibbli jiġu f'folji ta' doża unita Alu/Alu pperforat b'dessikant integrat u folja għatu li titqaxxar tal-aluminju. Kull folja rezistenti għat-tfal fiha 10 x 1 pilloli dispersibbli. Kull kartuna fiha 90 x 1 pilloli dispersibbli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Il-Manifattur

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

Għal kwalunkwe tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.