

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg rilpivirina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 56 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela do umazano bela okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 6,4 mm z vtisnjenima oznakama "TMC" na eni strani in "25" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo EDURANT je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1 - Human Immunodeficiency Virus-1) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki imajo telesno maso najmanj 25 kg, nimajo ugotovljenih mutacij, povezanih z rezistenco na zdravila iz skupine nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), in imajo virusno breme ≤ 100.000 kopij RNK HIV-1/ml (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

O uporabi zdravila EDURANT se je treba odločiti na osnovi rezultatov testiranja genotipske odpornosti (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavo bolnikov s HIV.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila EDURANT pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki imajo telesno maso najmanj 25 kg, je **ena** 25 mg tableta enkrat na dan. Zdravilo EDURANT **je treba jemati z obrokom** (glejte poglavje 5.2).

Disperzibilne tablete

Zdravilo EDURANT je na voljo tudi v obliki 2,5 mg disperzibilnih tablet za pediatrične bolnike, stare od 2 do manj kot 18 let, ki imajo telesno maso najmanj 14 kg in manj kot 25 kg. Priporočeni odmerek zdravila EDURANT pri teh pediatričnih bolnikih je odvisen od telesne mase. Ugotovljena je bila razlika v biološki uporabnosti pri primerjavi odmerjanja 1 x 25 mg filmsko obložene tablete z odmerjanjem 10 x 2,5 mg disperzibilnih tablet, zato ti dve obliki zdravila nista medsebojno zamenljivi.

Prilagajanje odmerka

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo rifabutin je treba odmerek zdravila EDURANT zvečati na 50 mg (dve 25 mg tableti) enkrat na dan. Po prenehanju sočasnega jemanja rifabutina je treba odmerek zdravila EDURANT zmanjšati na 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Pozabljeni odmerek

Če se bolnik v 12 urah po času, ko običajno jemlje zdravilo, spomni, da je pozabil vzeti odmerek zdravila EDURANT, mora zdravilo vzeti s hrano čimprej, in nato nadaljevati z jemanjem zdravila po običajnem razporedu. V primeru, da se bolnik spomni na pozabljeni odmerek zdravila EDURANT več kot 12 ur po tem, ko bi ga moral vzeti, naj pozabljeni odmerek izpusti in nadaljuje z jemanjem zdravila po običajnem razporedu.

Če bolnik v obdobju 4 ur po tem, ko je vzel zdravilo, bruha, naj vzame še eno tableto zdravila EDURANT z obrokom. Če bolnik bruha več kot 4 ure po tem, ko je vzel zdravilo, mu pred naslednjim običajnim odmerkom ni potrebno vzeti dodatnega odmerka zdravila EDURANT.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je o uporabi zdravila EDURANT na voljo malo podatkov. Prilagajanje odmerkov zdravila EDURANT pri starejših bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri tej populaciji je pri uporabi zdravila EDURANT potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Zdravilo EDURANT so preučevali v glavnem pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka rilpivirina ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo je pri uporabi rilpivirina potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo se kombinacija rilpivirina in močnega zaviralca CYP3A (npr. zaviralca HIV proteaze, okrepljenega z ritonavirjem) lahko uporablja le v primeru, da so koristi zdravljenja večje od tveganja (glejte poglavje 5.2).

V začetku zdravljenja z rilpivirinom je prišlo do majhnega zvečanja povprečne koncentracije kreatinina v serumu, ki je v nadaljevanju zdravljenja ostala konstantna. Ocenili so, da ta sprememba klinično ni pomembna (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Podatki o uporabi zdravila EDURANT pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A ali B) so omejeni. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka zdravila EDURANT ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba zdravilo EDURANT uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) uporabe zdravila EDURANT niso preučevali. Zato uporaba zdravila EDURANT pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila EDURANT pri otrocih, ki so stari manj kot 2 leti ali imajo telesno maso manj kot 14 kg, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Nosečnost

Med nosečnostjo so opazili manjšo izpostavljenost rilpivirinu, zato je treba virusno breme skrbno spremljati. Alternativno pa se lahko razmisli tudi o zamenjavi protiretrovirusnega zdravljenja (glejte poglavja 4.4, 4.6, 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo EDURANT je treba jemati peroralno, enkrat na dan, **z obrokom** (glejte poglavje 5.2). Priporočeno je, da bolnik filmsko obloženo tableto pogoltne celo z vodo, tablet ne sme žvečiti ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zaradi indukcije encima CYP3A ali zvišanja vrednosti pH v želodcu lahko pride do znatnih znižanj koncentracij rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša njegov terapevtski učinek (glejte poglavje 4.5), zato zdravila EDURANT ne smete uporabljati v kombinaciji z:

- antikonvulzivi: karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin,
- protimikobakterijskimi zdravili: rifampicin, rifapentin,
- zaviralci protonske črpalke: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol in rabeprazol,
- sistemsko danim glukokortikoidom deksametazonom (razen če gre za enkratno odmerko),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Virološki neuspeh zdravljenja in razvoj odpornosti na zdravljenje

Zdravila EDURANT niso preskušali pri bolnikih s predhodnim virološkim neuspehom na katero drugo protiretrovirusno zdravljenje. Preglednica mutacij, povezanih z odpornostjo na rilpivirin, v poglavju 5.1 se lahko uporablja samo kot smernica pri uporabi zdravila EDURANT pri populaciji, ki še ni bila zdravljena s protiretrovirusnimi zdravili.

V analizi združenih podatkov o učinkovitosti iz preskušanj faze 3 (študiji TMC278-C209 (ECHO) in TMC278-C215 (THRIVE)) pri bolnikih po 96 tednih, je bilo pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom > 100.000 kopij RNK HIV-1/ml, ki so prejeli rilpivirin, tveganje za virološki neuspeh večje (18,2% v skupini, ki je jemala rilpivirin v primerjavi s 7,9% v skupini, ki je jemala efavirenz), kot pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom ≤ 100.000 kopij RNK HIV-1/ml (5,7% v skupini, ki je jemala rilpivirin v primerjavi s 3,6% v skupini, ki je jemala efavirenz). Pri bolnikih, zdravljenih z rilpivirinom, so v prvih 48 tednih preskušanj opazili večje tveganje za virološki neuspeh (glejte poglavje 5.1). Stopnja z zdravljenjem povezane odpornosti na zaviralce ne-nukleozidne reverzne transkriptaze (NNRTI) je bila večja pri virološko neuspešnih bolnikih z začetnim virusnim bremenom > 100.000 kopij RNK HIV-1/ml. Do z lamivudin/emtricitabinom povezane odpornosti je prišlo pri večjem številu virološko neuspešnih bolnikov, ki so se zdravili z rilpivirinom, kot pri virološko neuspešnih bolnikih, ki so se zdravili z efavirenzom (glejte poglavje 5.1).

Ugotovitve pri mladostnikih in pediatričnih bolnikih v študiji TMC278-C213 so bile v splošnem skladne s temi podatki. V študiji TMC278HTX2002 niso opazili nobenega primera virološkega neuspeha (za podrobne informacije glejte poglavje 5.1).

Z rilpivirinom je treba zdraviti samo bolnike, ki dosledno upoštevajo predpisano shemo protiretrovirusnega zdravljenja. Nezaostno upoštevanje navodil lahko vodi v razvoj odpornosti in v izgubo nadaljnjih možnosti zdravljenja.

Tako, kot pri drugih protiretrovirusnih zdravilih, se je o uporabi rilpivirina treba odločiti na osnovi rezultatov testiranja odpornosti (glejte poglavje 5.1).

Kardiovaskularni učinki

Pri odmerkih, večjih od terapevtskih (75 in 300 mg enkrat na dan) je bil rilpivirin povezan s podaljšanjem intervala QTc na elektrokardiogramu (EKG) (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 5.2). Pri uporabi priporočenega odmerka 25 mg enkrat na dan zdravila EDURANT ne povezujejo s klinično pomembnim učinkom na interval QTc. Pri sočasni uporabi z zdravili, ki povzročajo torsade de pointes, je treba zdravilo EDURANT uporabljati previdno.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikriti oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Takšne reakcije so običajno opazili v prvih tednih ali mesecih po začetku CART. Primeri takih reakcij so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča gliva *Pneumocystis jirovecii*. Vse vnetne simptome je treba ovrednotiti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Nosečnost

Zdravilo EDURANT se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri uporabi 25 mg rilpivirina na dan, med nosečnostjo so opazili manjšo izpostavljenost rilpivirinu. V študijah faze 3 so manjšo izpostavljenost rilpivirinu, podobno tisti, ki so jo opazili med nosečnostjo, povezovali s povečanim tveganjem za virološki neuspeh zdravljenja, zato je treba virusno breme skrbno spremljati (glejte poglavja 4.6, 5.1 in 5.2). Alternativno se lahko razmisli tudi o zamenjavi protiretrovirusnega zdravljenja.

Pomembni podatki o sestavinah zdravila EDURANT

Zdravilo EDURANT vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali glukozno in galaktozno malabsorpcijo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost rilpivirinu

Presnova rilpivirina poteka večinoma preko citokroma P450 (CYP)3A. Zdravila, ki inducirajo ali zavirajo encim CYP3A, lahko vplivajo na izločanje rilpivirina (glejte poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi rilpivirina z učinkovinami, ki inducirajo CYP3A, so opazili zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek rilpivirina.

Pri sočasni uporabi rilpivirina z učinkovinami, ki zavirajo CYP3A, so opazili zvečanje koncentracije rilpivirina v plazmi.

Pri sočasni uporabi rilpivirina z učinkovinami, ki povečajo vrednost pH v želodcu, lahko pride do zmanjšanja koncentracije rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila EDURANT.

Zdravila, na katera vpliva sočasna uporaba rilpivirina

Ni verjetno, da bi rilpivirin v priporočenem odmerku klinično pomembno vplival na izpostavljenost učinkovinam, ki jih presnavljajo encimi CYP.

In vitro rilpivirin zavira P-glikoprotein (IC_{50} 9,2 μ mol/l). V klinični študiji rilpivirin ni pomembno vplival na farmakokinetiko digoksina. Kljub temu ne moremo povsem izključiti možnosti, da rilpivirin lahko zveča izpostavljenost drugim učinkovinam, ki jih prenaša P-glikoprotein in so bolj občutljive na zaviranje črevesnega P-gp, npr. dabigatran eteksilat.

In vitro je rilpivirin zaviralec prenašalca MATE-2K z $IC_{50} < 2,7$ nM. Klinični pomen teh izsledkov trenutno ni znan.

V preglednici 1 so našeta ugotovljena in teoretična medsebojna delovanja z izbranimi protiretrovirusnimi in drugimi zdravili.

Preglednica medsebojnih delovanj zdravil
Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

V preglednici 1 so našeta medsebojna delovanja med rilpivirinom in učinkovinami, ki jih bolnik jemlje sočasno (zvišanje oziroma povečanje je označeno z oznako "↑", znižanje oziroma zmanjšanje z oznako "↓", stanje brez sprememb z oznako "↔", če navedba ni smiselna, je to označeno z oznako "NS", interval zaupanja pa s kratico "IZ").

Preglednica 1: MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Sprememba geometrijske sredine (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB		
Protiretrovirusna zdravila		
<i>nukleozidni in nukleotidni zaviralci HIV reverzne transkriptaze (HIV NRTI/[t]RTI)</i>		
didanozin* [#] 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↑ 12% didanozin C _{min} NS didanozin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno. Didanozin je treba jemati najmanj dve uri pred odmerjanjem zdravila EDURANT oziroma najmanj štiri ure po odmerjanju rilpivirina.
dizoproksiltenofovirat* [#] 245 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
drugi nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin in zidovudin)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<i>nenukleozidni zaviralci HIV reverzne transkriptaze (HIV NNRTI)</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	Sočasna uporaba rilpivirina z drugimi NNRTI ni priporočljiva.
<i>zaviralci HIV proteaze (HIV PI) – pri sočasni uporabi nizkih odmerkov ritonavirja</i>		
darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg enkrat na dan	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% (zaviranje encimov CYP3A)	Pri sočasni uporabi rilpivirina in PI, okrepljenih z ritonavirjem lahko pride do zvečanja plazemske koncentracije rilpivirina, vendar prilagajanje odmerkov ni potrebno.
lopinavir/ritonavir (mehke želatinske kapsule)* [#] 400/100 mg dvakrat na dan	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52% rilpivirin C _{min} ↑ 74% rilpivirin C _{max} ↑ 29% (zaviranje encimov CYP3A)	
drugi okrepljeni zaviralci proteaze (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	medsebojnega delovanja niso preučevali	

<i>zaviralci HIV proteaze (HIV PI) – brez sočasne uporabe nizkih odmerkov ritonavirja</i>		
neokrepljeni zaviralci proteaze (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovana je zvečana izpostavljenost rilpivirinu. (zaviranje encimov CYP3A)	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<i>antagonisti receptorjev CCR5</i>		
maravirok	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<i>zaviralci prenosa zapisa integraze HIV</i>		
raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
Druga protivirusna zdravila		
ribavirin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25% rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
DRUGA ZDRAVILA		
ANTI-KONVULZIVI		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z navedenimi antikonvulzivi, saj bi lahko prišlo do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
AZOLNI ANTIMIKOTIKI		
ketokonazol** 400 mg enkrat na dan	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (indukcija encimov CYP3A zaradi velikega odmerka rilpivirina v študiji) rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C _{min} ↑ 76% rilpivirin C _{max} ↑ 30% (zaviranje encimov CYP3A)	Pri sočasni uporabi priporočenega odmerka (25 mg enkrat na dan) rilpivirina s ketokonazolom prilagajanje odmerkov ni potrebno.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pri sočasni uporabi zdravila EDURANT in azolnih antimikotikov lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij rilpivirina. (zaviranje encimov CYP3A)	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

ZDRAVILA PROTI MIKOBakterIJAM		
rifabutin* 300 mg enkrat na dan [†] 300 mg enkrat na dan (+ 25 mg rilpivirina enkrat na dan) 300 mg enkrat na dan (+ 50 mg rilpivirina enkrat na dan)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -deacetil-rifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -deacetil-rifabutin C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -deacetil-rifabutin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 46% rilpivirin C _{min} ↓ 49% rilpivirin C _{max} ↓ 35% (indukcija encimov CYP3A) rilpivirin AUC ↓ 42% rilpivirin C _{min} ↓ 48% rilpivirin C _{max} ↓ 31% rilpivirin AUC ↑ 16%* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↑ 43%* * v primerjavi s samo 25 mg rilpivirina enkrat na dan (indukcija encimov CYP3A)	Ob sočasnem jemanju rilpivirina z rifabutinom je treba odmerek rilpivirina zvečati s 25 mg enkrat na dan na 50 mg enkrat na dan. Po ukinitvi sočasnega jemanja rifabutina je treba odmerek rilpivirina zmanjšati na 25 mg enkrat na dan.
rifampicin*# 600 mg enkrat na dan	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NS rifampicin C _{max} ↔ 25-deacetil-rifampicin AUC ↓ 9% 25-deacetil-rifampicin C _{min} ↔ NS 25-deacetil-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80% rilpivirin C _{min} ↓ 89% rilpivirin C _{max} ↓ 69% (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifampicinom, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
rifapentin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifapentinom, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI		
klaritromicin eritromicin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovana je zvečana izpostavljenost rilpivirinu. (zaviranje encimov CYP3A)	Če je le mogoče, je treba pretehtati možnost uporabe drugih zdravil, na primer azitromicina.
GLUKOKORTIKOIDI		
deksametazon (apliciran sistemsko, razen v enkratnem odmerku)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je od odmerka odvisno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji s sistemskim deksametazonom (razen, če gre za en sam odmerek), saj bi pri lahko prišlo do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3). Zlasti za dolgotrajno uporabo je treba razmisliti o uporabi drugih učinkovin.

ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
omeprazol* [#] 20 mg enkrat na dan	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C _{min} NS omeprazol C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↓ 40% rilpivirin C _{min} ↓ 33% rilpivirin C _{max} ↓ 40% (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z zaviralci protonske črpalke, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H ₂		
famotidin* [#] 40 mg v enkratnem odmerku 12 ur pred odmerjanjem rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 9% rilpivirin C _{min} NS rilpivirin C _{max} ↔	Pri uporabi kombinacije rilpivirina in antagonistov histaminskih receptorjev H ₂ je potrebna posebna previdnost. Uporabljajo se lahko samo antagonisti H ₂ -receptorjev, ki se lahko odmerjajo enkrat na dan. Uporabljati je treba natančen režim odmerjanja antagonista H ₂ -receptorjev, najmanj 12 ur pred ali vsaj 4 ure po odmerku rilpivirina.
famotidin* [#] 40 mg v enkratnem odmerku 2 uri pred odmerjanjem rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 76% rilpivirin C _{min} NS rilpivirin C _{max} ↓ 85% (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
famotidin* [#] 40 mg v enkratnem odmerku 4 ure po odmerjanju rilpivirina	rilpivirin AUC ↑ 13% rilpivirin C _{min} NS rilpivirin C _{max} ↑ 21%	
cimetidin nizatidin ranitidin	medsebojnega delovanja niso preučevali (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
ANTACIDI		
antacidi (na primer aluminijev ali magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	Pri uporabi kombinacije rilpivirina in antacidov je potrebna posebna previdnost. Antacide se sme odmerjati samo najmanj 2 uri pred odmerjanjem rilpivirina ali najmanj 4 ure po njem.
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
metadon* 60-100 mg enkrat na dan, odmerek prilagojen posamezniku	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 22% R(-) metadon C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na podlagi podatkov kontrolnih oseb iz preteklih študij	Pri uvajanju sočasne uporabe metadona z rilpivirinom prilagajanje odmerkov ni potrebno, priporočeno pa je klinično spremljanje, saj je pri nekaterih bolnikih treba prilagoditi vzdrževalno zdravljenje z metadonom.
ANTIARITMIKI		
digoksin*	digoksin AUC ↔ digoksin C _{min} NS digoksin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

ANTITROMBOTIKI		
dabigatran eteksilat	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Tveganja za zvečanje plazemskih koncentracij dabigatrana ne moremo izključiti. (zaviranje intestinalnega P-gp)	Kombinacijo rilpivirina in dabigatran eteksilata je treba uporabljati previdno.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA		
metformin* 850 mg enkratni odmerek	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NS metformin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZELIŠČNI PRIPRAVKI		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
ANALGETIKI		
paracetamol*# 500 mg enkratni odmerek	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NS paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26% rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol* 0,035 mg 1x/dan noretindron* 1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17% noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na podlagi podatkov kontrolnih oseb iz preteklih študij	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZAVIRALCI HMG CO-A REDUKTAZE		
atorvastatin*# 40 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15% atorvastatin C _{max} ↑ 35% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↓ 9%	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE-5)		
sildenafil*# 50 mg enkratni odmerek	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NS sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
varodenafil tadalafil	medsebojnega delovanja niso preučevali	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

* Medsebojno delovanje med rilpivirinom in tem zdravilom so ocenjevali v klinični študiji. Vse druge prikazane interakcije med posameznimi zdravili so ocenjene s predvidevanjem.

V tej interakcijski študiji so uporabljali višji odmerek rilpivirina od priporočenega, da bi lahko ocenili največji učinek na sočasno uporabljano zdravilo. Priporočilo za odmerjanje se nanaša na priporočeni odmerek 25 mg rilpivirina enkrat na dan.

† V tej interakcijski študiji so uporabljali večji odmerek rilpivirina od priporočenega.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Na voljo je le malo podatkov o možnosti za farmakodinamsko medsebojno delovanje med rilpivirinom in zdravili, ki podaljšujejo interval QTc na EKG. V študiji z zdravimi preiskovanci se je pokazalo, da so odmerki rilpivirina, ki so presegali terapevtski okvir, (75 mg enkrat na dan in 300 mg enkrat na dan) podaljšali interval QTc na EKG (glejte poglavje 5.1). Zdravilo EDURANT je treba uporabljati previdno pri sočasni uporabi z učinkovinami, za katere je znano, da povečujejo tveganje za torsade de pointes.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov o uporabi rilpivirina pri nosečnicah (med 300 – 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali feto/neonatalno toksičnost (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Med nosečnostjo so opazili manjšo izpostavljenost rilpivirinu, zato je treba virusno breme skrbno spremljati.

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Če je potrebno, se rilpivirin lahko jemlje med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se rilpivirin izloča v materino mleko. Rilpivirin se izloča v mleko pri podganah. Zaradi možnosti neželenih reakcij pri dojenih otrocih je treba materam naročiti, naj ne dojijo, če prejemajo rilpivirin.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

O vplivu rilpivirina na plodnost pri ljudeh ni podatkov. V študijah na živalih niso opazili nobenega klinično pomembnega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

EDURANT nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo EDURANT, so poročali o utrujenosti, omotici in somnolenci, kar je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikovih sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V razvojnem kliničnem programu (1.368 bolnikov iz dveh nadzorovanih študij faze 3 TMC278-C209 (ECHO) in TMC278-C215 (THRIVE)) se je najmanj en neželen učinek pojavil pri 55,7% preiskovancev (glejte poglavje 5.1). Najpogostejše poročani neželeni učinki ($\geq 2\%$), najmanj zmerne jakosti, so bili depresija (4,1%), glavobol (3,5%), nespečnost (3,5%), izpuščaj (2,3%) in bolečina v trebuhu (2,0%). Najpogostejši resni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki so bili poročani pri 7 (1,0%) bolnikih, ki so prejemali rilpivirin. Mediana vrednost trajanja izpostavljenosti bolnika je bila 104,3 tedna v skupini, ki je prejemala rilpivirin in 104,1 tedna v skupini, ki je prejemala efavirenz. Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih 48 tednih zdravljenja.

Izbrani, z zdravljenjem povezani, nenormalni laboratorijski izvidi (3. ali 4. stopnje), uvrščeni med neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo EDURANT, so bili zvečana koncentracija pankreasne amilaze (3,8%), zvečana koncentracija aspartat-aminotransferaze

(AST; 2,3%), zvečana koncentracija alanin-aminotransferaze (ALT; 1,6%), zvečana koncentracija LDL holesterola (na tešče; 1,5%), zmanjšano število levkocitov (1,2%), zvečana koncentracija lipaze (0,9%), zvečana koncentracija bilirubina (0,7%), zvečana koncentracija trigliceridov (na tešče, 0,6%), zmanjšana koncentracija hemoglobina (0,1%), zmanjšano število trombocitov (0,1%) in zvečana koncentracija skupnega holesterola (na tešče; 0,1%).

Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki o katerih so poročali pri odraslih bolnikih, zdravljenih z rilpivirinom. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči stopnji resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki poročani pri odraslih bolnikih, okuženih s HIV-1, ki so bili zdravljeni z rilpivirinom in pred tem še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (analiza združenih podatkov po 96 tednih iz študij faze 3 ECHO in THRIVE) n=686		
organski sistem	kategorija pogostnosti	neželeni učinki (rilpivirin + BR)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšanje števila levkocitov, zmanjšanje koncentracije hemoglobina, zmanjšanje števila trombocitov
Bolezni imunskega sistema	občasni	sindrom obnove imunskega odgovora
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvečana celokupna koncentracija holesterola (na tešče) zvečana koncentracija LDL holesterola (na tešče)
	pogosti	zmanjšan apetit zvečana koncentracija trigliceridov (na tešče)
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost
	pogosti	nenormalne sanje depresija motnje spanja depresivno razpoloženje
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol omotica
	pogosti	somnolenca
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea zvečana koncentracija pankreasne amilaze
	pogosti	bolečine v trebuhu bruhanje zvečana koncentracija lipaze neprijeten občutek v trebuhu suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvečana koncentracija aminotransferaz
	pogosti	zvečana koncentracija bilirubina
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost

BR = (angl.: background regimen) osnovna shema zdravljenja

N = število preiskovancev

Patološki laboratorijski izvidi

V analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja z rilpivirinom v študijah faze 3 ECHO in THRIVE je bila povprečna sprememba koncentracije skupnega holesterola (na tešče) od izhodiščne vrednosti 50 mg/l, HDL holesterola (na tešče) 40 mg/l, LDL holesterola (na tešče) 10 mg/l in trigliceridov (na tešče)-70 mg/l.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrite oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija (od 12 do manj kot 18 let starosti)

Kohorta 1 študije TMC278-C213

Ocena varnosti temelji na 48 tedenski analizi v odprti študiji faze 2 z eno preiskovano skupino, to je kohorta 1 v študiji TMC278-C213, v kateri je 36 s HIV-1 okuženih mladostnikov, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in s telesno maso najmanj 32 kg, prejelo rilpivirin (25 mg enkrat na dan) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1). Mediano trajanje izpostavljenosti bolnikov je bilo 63,5 tednov. Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Novih neželenih učinkov, v primerjavi s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih, niso ugotovili.

Največ neželenih učinkov je bilo 1. ali 2. stopnje. Najpogostejši neželeni učinki (vseh stopenj, pri najmanj 10% bolnikov), o katerih so poročali v kohorti 1 študije TMC278-C213, so bili glavobol (19,4%), depresija (19,4%), nespečnost (13,9%) in navzea (11,1%). O nenormalnih laboratorijskih izvidih AST/ALT ali zvečanju koncentracije transaminaz, stopnje 3-4, niso poročali.

V analizi podatkov kohorte 1 študije TMC278-C213 pri mladostnikih se po 240 tednih niso pojavila nobena nova vprašanja glede varnosti zdravlila.

Pediatrična populacija (starost od 2 do manj kot 12 let)

Kohorta 2 študije TMC278-C213

Kohorta 2 odprte študije faze 2 TMC278-C213 z eno preiskovano skupino je bila zasnovana za ocenjevanje varnosti rilpivirina z odmerjanjem glede na telesno maso 12,5 mg, 15 mg ali 25 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki so bili okuženi s HIV-1 in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (v starosti od 6 do manj kot 12 let in s telesno maso najmanj 17 kg) (glejte poglavje 5.1). Do analize podatkov po 48 tednih (vključno s podaljšanjem študije po 48. tednu) je bilo mediano trajanje izpostavljenosti bolnikov 69,5 tednov (od 35 do 218 tednov).

Vsi neželeni učinki so bili blago ali zmerno izraženi. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri najmanj 2 preiskovancih, ne glede na resnost, so bili: zmanjšan apetit (3/18, 16,7%), bruhanje (2/18, 11,1%), zvečana koncentracija ALT (2/18, 11,1%), zvečana koncentracija AST (2/18, 11,1%) in izpuščaj (2/18, 11,1%). Bolnikov, ki bi prekinili zdravljenje zaradi neželenih učinkov, ni bilo. Novih neželenih učinkov pri bolnikih v študiji v primerjavi s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih, niso zaznali.

Študija TMC278HTX2002

Odprta študija faze 2 TMC278HTX2002 z eno preiskovano skupino je bila zasnovana za ocenjevanje varnosti rilpivirina z odmerjanjem glede na telesno maso 12,5 mg, 15 mg ali 25 mg enkrat na dan pri bolnikih z virološko supresijo, okuženih s HIV-1 (v starosti od 2 do manj kot 12 let in s telesno maso najmanj 10 kg) (glejte poglavje 5.1). Do analize podatkov po 48 tednih je bilo mediano trajanje izpostavljenosti bolnikov 48,4 tednov (od 47 do 52 tednov).

Vsi neželeni učinki so bili blago ali zmerno izraženi. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri najmanj 2 preiskovancih, ne glede na resnost, so bili: bruhanje (4/26, 15,4%), bolečine v trebuhu (3/26, 11,5%), navzea (2/26, 7,7%), zvečana koncentracija ALT (3/26, 11,5%), zvečana koncentracija AST (2/26, 7,7%) in zmanjšan apetit (2/26, 7,7%). Bolnikov, ki bi prekinili zdravljenje zaradi neželenih učinkov ni bilo. Novih neželenih učinkov pri bolnikih v študiji v primerjavi s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih, niso zaznali.

Varnost in učinkovitost rilpivirina pri otrocih, ki so stari manj kot 2 leti ali imajo telesno maso manj kot 14 kg, nista bili dokazani.

Druge posebne skupine bolnikov

Bolniki, ki imajo sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C

Pri bolnikih, ki so imeli sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C in so prejeli rilpivirin, je bila pojavnost povečanja koncentracij jetrnih encimov večja, kot pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirin, vendar niso imeli sočasne okužbe. Enako so opazili v skupini bolnikov, ki so prejeli efavirenz. Farmakokinetika izpostavljenosti rilpivirinu je pri bolnikih s sočasno okužbo primerljiva s tisto pri bolnikih brez sočasne okužbe.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja zdravila EDURANT ni specifičnega antidota. Izkušnje s prevelikim odmerjanjem rilpivirina pri ljudeh je malo. Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo glavobol, navzeo, vrtoglavico, in/ali nenormalne sanje. Zdravljenje prevelikega odmerjanja z rilpivirinom predstavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in EKG (QT intervala) ter z opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Nadaljnje ukrepe je potrebno izvesti glede na klinične indikacije ali priporočila Nacionalnega centra za zastrupitve. Ker se rilpivirin v velikem obsegu veže na proteine v plazmi, ga z dializo ni mogoče odstraniti v večji meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AG05

Mehanizem delovanja

Rilpivirin je diaril-pirimidinski nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NNRTI) HIV-1. Rilpivirin deluje tako, da nekompetitivno zavira reverzno transkriptazo HIV-1. Rilpivirin ne zavira človeških celičnih polimeraz DNA α , β in γ .

Protivirusno delovanje *in vitro*

Rilpivirin deluje proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1 v akutno okuženih linijah celic T z mediano vrednostjo koncentracije učinkovitosti (EC_{50}) za HIV-1/IIIB 0,73 nmol/l (0,27 ng/ml). Rilpivirin je *in vitro* v manjši meri pokazal tudi delovanje proti HIV-2, in sicer z vrednostmi EC_{50} od 2.510 do 10.830 nmol/l (920 do 3.970 ng/ml), vendar za zdravljenje okužbe s HIV-2 uporaba rilpivirina ni priporočljiva, saj o tem ni kliničnih podatkov.

Poleg tega se je pokazalo, da rilpivirin deluje tudi proti celi vrsti primarnih izolatov HIV-1 skupine M (podvrste A, B, C, D, F, G, H), in sicer z vrednostmi EC_{50} od 0,07 do 1,01 nmol/l (0,03 do 0,37 ng/ml), in primarnih izolatov skupine O, in sicer z vrednostmi EC_{50} od 2,88 do 8,45 nmol/l (1,06 do 3,10 ng/ml).

Rezistenca

V celični kulturi

Sevi, odporni na rilpivirin, so bili selekcionirani v celičnih kulturah, ki so izhajale iz divjega tipa HIV-1 različnega izvora in podvrst, pa tudi iz HIV-1, ki so bili odporni na NNRTI. Najpogostejše opažene mutacije, povezane z odpornostjo, so bile L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C in M230I.

Rezistenco na rilpivirin so določili kot spremembo stopnje (FC – fold change) v vrednosti EC_{50} nad biološko zgornjo mejo (BCO – biological cut-off) testa občutljivosti.

Pri odraslih bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Za analizo rezistence je bila uporabljena obsežnejša definicija virološkega neuspeha zdravljenja kot pri primarni analizi učinkovitosti. Pri analizi združenih podatkov o rezistenci po 48 tednih iz preskušanj faze 3, so bili pri 62 bolnikih (od skupno 72) z virološkim neuspehom zdravljenja v skupini, ki je prejela rilpivirin, podatki o odpornosti prisotni ob izhodišču in v času neuspeha zdravljenja. V tej analizi opažene mutacije (RAMs- resistance-associated mutations), povezane z odpornostjo na NNRTI, ki so se pojavile pri vsaj 2 neuspešnih viroloških zdravljenjih z rilpivirinom, so bile: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y in F227C. V študijah prisotnost mutacij V90I in V189I ob izhodišču ni vplivala na odziv. Med zdravljenjem z rilpivirinom je najpogostejše odkrita substitucija E138K, pogosto v kombinaciji s substitucijo M184I. V analizi podatkov po 48 tednih je imelo 31 od 62 bolnikov pomanjkljiv virološki odziv na rilpivirin sočasno z NNRTI in NRTI RAMs, od teh 31 bolnikov jih je imelo 17 kombinacijo E138K in M184I. Najpogostejše mutacije so bile enake po 48 in 96 tedenski analizi podatkov.

V združeni analizi rezistence po 96 tednih zdravljenja so opazili nižjo stopnjo virološke odpovedi v drugih 48 tednih kot v prvih 48 tednih zdravljenja. V analizi podatkov od 48. do 96. tedna je prišlo pri bolnikih, zdravljenih z rilpivirinom do 24 (3,5%) in pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzom do 14 (2,1%) dodatnih viroloških odpovedi. Od teh jih je bilo 9 od 24 oziroma 4 od 14 pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom < 100.000 kopij/1 ml.

Pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 12 do manj kot 18 let in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

V analizi rezistence po 240 tednih zdravljenja v kohorti 1 študije TMC278-C213 so pri 46,7% (7/15) preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja in genotipskimi podatki po izhodišču, opazili mutacije povezane z rezistenco na rilpivirin (RAMs). Vsi preiskovanci z mutacijami, povezanimi z rezistenco na rilpivirin, so imeli tudi najmanj eno mutacijo zaradi zdravljenja z NRTI na zadnji točki po izhodišču z genotipskimi podatki.

Pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 6 do manj kot 12 let in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

V zaključni analizi odpornosti na zdravljenje v kohorti 2 študije TMC278-C213 so mutacije, povezane z odpornostjo na rilpivirin, opazili pri 83,3% (5/6) preiskovancev z genotipskimi podatki po izhodišču. Od teh sta se 2/6 pojavili v prvih 48 tednih, 4 preiskovanci z mutacijo, povezano z odpornostjo na rilpivirin, so imeli tudi najmanj eno mutacijo zaradi zdravljenja z NRTI na zadnji točki po izhodišču z genotipskimi podatki.

Pri pediatričnih bolnikih z virološko supresijo, ki so stari od 2 do manj kot 12 let

V študiji TMC278HTX2002 pri bolnikih ni prišlo do virološkega neuspeha in novega pojavljanja odpornosti na zdravljenje po začetku zdravljenja niso opazili.

Na podlagi vseh dostopnih *in vitro* in *in vivo* podatkov pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil bi naslednje mutacije, povezane z odpornostjo, lahko vplivale na aktivnost rilpivirina, če so prisotne že ob izhodišču: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, in M230L. Te mutacije, povezane z odpornostjo na rilpivirin, so vodilo samo pri uporabi zdravila EDURANT pri populaciji, ki še ni prejela protiretrovirusnih zdravil. Te mutacije, povezane z odpornostjo, so določili na osnovi *in*

vivo podatkov samo pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in jih zato ne moremo uporabljati za napovedovanje aktivnosti rilpivirina pri bolnikih, ki so bili virološko neuspešni na shemah zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Tako, kot pri drugih protiretrovirusnih zdravilih se je treba pri zdravljenju z zdravilom EDURANT ravnati po rezultatih testiranja odpornosti.

Navzkrižna rezistenca

Na NNRTI odporen virus z mutacijo na enem mestu

Izmed 67 rekombinantnih laboratorijskih sevov HIV-1 z eno mutacijo, povezano z odpornostjo na položaju za reverzno transkriptazo, povezano z odpornostjo na NNRTI, med drugim na najbolj pogosto ugotovljenih položajih K103N in Y181C, je rilpivirin deloval protivirusno na 64 (96%) sevov. Do izgube občutljivosti na rilpivirin je prišlo, če je bila prisotna samo ena izmed z odpornostjo povezanih mutacij: K101P, Y181I in Y181V. Sama substitucija K103N ni povzročila zmanjšane občutljivosti na rilpivirin, kombinacija K103N in L100I pa je vodila v 7-kratno zmanjšanje občutljivosti na rilpivirin.

Rekombinantni klinični izolati

62% od 4.786 rekombinantnih kliničnih izolatov HIV-1, ki so bili rezistentni na efavirenz in/ali nevirapin, je ohranilo občutljivost na rilpivirin (stopnja razlike občutljivosti (FC) $\leq$ biološki zgornji meji občutljivosti (BCO)).

Odrasli bolniki, okuženi s HIV-1, ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Po podatkih analize združene rezistence po 96 tednih zdravljenja iz študij faze 3 (ECHO in THRIVE) se je pri 42 od 86 preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja z rilpivirinom pokazala zaradi zdravljenja nastala rezistenca na rilpivirin (genotipska analiza). Pri teh bolnikih so opazili naslednjo fenotipsko navzkrižno rezistenco na druge NNRTI: na etravirin 32/42, na efavirenz 30/42 in na nevirapin 16/42. Pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom ≤ 100.000 kopij/ml, je 9 od 27 bolnikov z virološkim neuspehom zdravljenja z rilpivirinom pokazalo zaradi zdravljenja nastalo rezistenco na rilpivirin (genotipska analiza) z naslednjo pogostnostjo fenotipske navzkrižne rezistence: na etravirin 4/9, na efavirenz 3/9 in na nevirapin 1/9.

Vpliv na elektrokardiogram

Vpliv priporočenega odmerka 25 mg rilpivirina enkrat na dan na interval QTcF so ocenjevali v randomizirani, s placebom in aktivno (z moksifloksacinom 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji s 60 zdravimi odraslimi, in sicer s 13 meritvami v 24 urah v stanju dinamičnega ravnovesja. Zdravilo EDURANT v priporočenem odmerku 25 mg enkrat na dan nima klinično pomembnega vpliva na interval QTc.

Pri preučevanju supratrapevtskih odmerkov 75 mg rilpivirina enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan pri zdravih odraslih so bile največje razlike časovno usklajene dolžine intervala QTcF po korekciji z izhodiščno vrednostjo v primerjavi z uporabo placeba (s 95% zgornjo mejo intervala zaupanja) 10,7 (15,3) oziroma 23,3 (28,4) ms. V stanju dinamičnega ravnovesja je pri odmerkih 75 mg rilpivirina enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan prišlo do večjih vrednosti povprečne C_{max} , in sicer do približno 2,6-krat oziroma 6,7-krat višje vrednosti od povprečne C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerku 25 mg rilpivirina enkrat na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Populacija odraslih

Odrasli preiskovanci, ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Dokazi za učinkovitost rilpivirina temeljijo na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja v dveh randomiziranih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah faze 3 TMC278-C209 (ECHO) in TMC278-C215 (THRIVE). Študiji sta imeli enako zasnovo, razlikovali sta se le po shemi osnovnega zdravljenja. Po 96 tednih zdravljenja so v analizi učinkovitosti ocenili delež bolnikov z virološkim

odzivom [s potrjeno nezaznavno količino virusnega bremena (< 50 kopij RNK HIV-1/ml)] pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg rilpivirina enkrat na dan poleg osnovne sheme zdravljenja, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli efavirenz 600 mg enkrat na dan poleg osnovne sheme zdravljenja. V obeh študijah je bila učinkovitost rilpivirina podobna, kot učinkovitost efavirenza, kar dokazuje, da rilpivirin ni slabši od efavirenza (dokazana je ne-inferiornost rilpivirina).

V obe študiji so vključevali bolnike, okužene s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, poleg tega pa so imeli v plazmi ≥ 5.000 kopij RNK HIV-1/ml. Pri teh bolnikih so preverili občutljivost na N(t)RTI in odsotnost mutacij, specifično povezanih z odpornostjo na NNRTI. V študiji ECHO je bila osnovna shema zdravljenja vezana na N(t)RTI dizoprosiltenofovirat in emtricitabin. V študiji THRIVE sta osnovno shemo zdravljenja sestavljala dva N(t)RTI po izboru raziskovalca: dizoprosiltenofovirat in emtricitabin ali zidovudin in lamivudin ali abakavir in lamivudin. V študiji ECHO je bila randomizacija stratificirana po količini virusnega bremena na začetnem pregledu za izbor preiskovancev (screening). V študiji THRIVE je bila randomizacija stratificirana po količini virusnega bremena na začetnem pregledu za izbor preiskovancev (screening) in po osnovni shemi zdravljenja z N(t)RTI.

V analizo so bili vključeni podatki 690 bolnikov iz študije ECHO in 678 bolnikov iz študije THRIVE, in sicer podatki bolnikov, ki so zaključili 96 tednov zdravljenja, in tistih, ki so predčasno prekinili zdravljenje.

V združeni analizi študij ECHO in THRIVE so bili demografski podatki in izhodiščne karakteristike približno enako razporejeni v obeh skupinah bolnikov: pri tistih, ki so prejeli rilpivirin in pri tistih, ki so prejeli efavirenz. V preglednici 3 so prikazani izbrani izhodiščni podatki o bolezni pri bolnikih iz skupine z rilpivirinom in iz skupine z efavirenzom.

Preglednica 3: Izhodiščni podatki o bolezni pri odraslih preiskovancih, okuženih s HIV-1 in ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, v študijah ECHO in THRIVE (združena analiza)		
	združeni podatki iz študij ECHO in THRIVE	
	rilpivirin + zdravila po osnovni shemi n=686	efavirenz + zdravila po osnovni shemi n=682
Osnovni podatki o bolezni		
srednja izhodiščna vrednost plazemske koncentracije RNK HIV-1 (obseg), log ₁₀ kopij/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
srednja izhodiščna vrednost števila celic CD4+ (obseg), x 10 ⁶ celic/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)
odstotek bolnikov s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B/C	7,3%	9,5%
Odstotek bolnikov z naslednjimi osnovnimi shemami zdravljenja:		
dizoprosiltenofovirat in emtricitabin	80,2%	80,1%
zidovudin in lamivudin	14,7%	15,1%
abakavir in lamivudin	5,1%	4,8%

BR = (angl.: background regimen) osnovna shema zdravljenja

V preglednici 4 so prikazani rezultati analize učinkovitosti po 48 in 96 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirin, in pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz, in sicer na podlagi podatkov, združenih iz študij ECHO in THRIVE. Stopnja odziva (potrjeno nezaznavno virusno breme < 50 HIV-1 kopij RNK HIV-1/ml) po 96 tednih zdravljenja je bila pri skupini, zdravljeni z rilpivirinom in skupini, zdravljeni z efavirenzom, primerljiva. Incidenca virološkega neuspeha zdravljenja po 96 tednih je bila večja pri skupini, zdravljeni z rilpivirinom, vendar je do večine primerov virološkega neuspeha zdravljenja prišlo v prvih 48 tednih zdravljenja.

Po 96 tednih je do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov prišlo pri večjem številu bolnikov, zdravljenih z efavirenzom v primerjavi s skupino, zdravljeno z rilpivirinom. Do večine prekinitev je prišlo v prvih 48 tednih zdravljenja.

Preglednica 4: Virološki izid pri odraslih preiskovancih v študijah ECHO in THRIVE (združeni podatki po 48 (primarna) in 96 tednih analize zdravljenja; ITT-TLOVR*)						
	<i>Izid po 48 tednih zdravljenja</i>			<i>Izid po 96 tednih zdravljenja</i>		
	rilpivirin + zdravila po osnovni shemi n=686	efavirenz + zdravila po osnovni shemi n=682	opažena razlika (95% IZ) ±	rilpivirin + zdravila po osnovni shemi n=686	efavirenz + zdravila po osnovni shemi n=682	opažena razlika (95% IZ) ±
potrjen odziv na zdravljenje (< 50 kopij RNK virusa HIV-1/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)
brez odziva na zdravljenje						
virološki neuspeh zdravljenja [†]						
celokupno	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
smrt	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
prekinitev zdravljenja zaradi neželenega učinka	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
prekinitev zdravljenja iz drugega razloga (ne zaradi neželenega učinka) [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Odzivi po podkategorijah						
Glede na osnovno shemo NRTI						
tenofovir/emtricitabin	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
zidovudin/lamivudin	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
abakavir/lamivudin	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
Glede na začetno virusno breme (št. kopij/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)
Glede na začetno št. celic CD4 (10⁶ celic/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)

- IZ=interval zaupanja; N = število preiskovancev v posamezni zdravljeni skupini; ND = ni bilo določeno
- * populacija z namenom zdravljenja (intent-to-treat, ITT) - čas do izgube virološkega odziva (time to loss of virologic response, TLOVR).
- ± na osnovi normalnega približka
- § preiskovanci, pri katerih je prišlo do virološkega odziva (dvakrat zaporedoma izmerjeno virusno breme < 50 kopij/ml), ki se je ohranil do konca 48./96. tedna
- # predvidena razlika med deleži bolnikov z odzivom (s 95% IZ) za analizo v 48. tednu: 1,6% (-2,2%; 5,3%) in za analizo v 96. tednu: -0,4% (-4,6%; 3,8%); obe vrednosti $p < 0,0001$ (ne-inferiornost z 12-odstotnim varnostnim robom), z uporabo modela logistične regresije s prilagajanjem na dejavnike za stratifikacijo in na študijo
- † Virološki neuspeh zdravljenja v združeni analizi učinkovitosti: vključeni so preiskovanci, pri katerih se je bolezen poslabšala (potrjeno virusno breme ≥ 50 kopij/ml, po tem, ko so se že odzvali na zdravljenje) ali pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje (virusno breme < 50 kopij/ml ni bilo potrjeno, in so bodisi nadaljevali ali prekinili zdravljenje zaradi premajhnega učinka ali izgube učinka).
- ¶ Na primer zato, ker bolnika ni več možno spremljati, ker ne sodeluje ali se odloči za preklic privolitve sodelovanja v študiji

Po rezultatih združene analize podatkov iz študij ECHO in THRIVE po 96 tednih [z ocenjeno spremembo zaradi zdravljenja (s 95% IZ): 11,3 (-6,8; 29,4)] je bila v skupini z rilpivirinom povprečna sprememba števila celic CD4⁺ od izhodišča $+228 \times 10^6$ celic/l, v skupini z efavirenzom pa $+219 \times 10^6$ celic/l.

Rezultati združene analize testiranja odpornosti po 96 tednih pri virološko neuspešnih bolnikih (kot je bilo določeno v protokolu) in enakim genotipom (ob začetku zdravljenja in ob ugotovitvi neuspešnosti), so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati testiranja odpornosti glede na uporabljeno osnovno shemo NRTI (združeni podatki analize testiranja odpornosti iz preskušanj ECHO in THRIVE po 96 tednih)				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	vsi*
Zdravljeni z rilpivirinom				
odpornost [#] na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
odpornost na rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Zdravljeni z efavirenzom				
odpornost na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
odpornost na efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Število virološko neuspešnih bolnikov in enakim genotipom (ob začetku zdravljenja in ob ugotovitvi neuspešnosti), je bilo v skupini, ki je prejela rilpivirin 71, 11 in 4 ter 30, 10 in 2 v skupini, ki je prejela efavirenz za vsako shemo (tenofovir/emtricitabin, zidovudin/lamivudin, abakavir/lamivudin) posebej.

Odpornost je bila določena kot pojav katere koli z odpornostjo povezane mutacije ob neuspešnosti zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z rilpivirinom neuspešno in se je pri njih pojavila odpornost na rilpivirin, so večinoma opazili navzkrižno odpornost tudi na druge odobrene NNRTI (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Študija TMC278-C204 je bila randomizirana, aktivno nadzorovana študija faze 2b, v katero so bili vključeni odrasli bolniki, okuženi s HIV-1 in predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil. Študija je obsegala 2 dela: začetnemu delu, ki je bil namenjen ugotavljanju primerne odmerka in v katerem je bilo zdravljenje delno prikrito [odmerki rilpivirina so bili prikriti] in je trajal do 96 tednov, je sledil dolgotrajen odprti del študije. V odprtem delu študije, ko je bil odmerek za študije faze 3 že izbran, so vsi bolniki, ki so bili sprva randomizirani tako, da so prejeli enega od treh odmerkov rilpivirina, prejeli 25 mg rilpivirina enkrat na dan poleg zdravil po osnovni shemi. Bolniki v kontrolni skupini so v obeh delih študije prejeli efavirenz 600 mg enkrat na dan poleg zdravil po osnovni shemi. Osnovno shemo zdravljenja sta sestavljali dve zdravili N(t)RTI po izboru raziskovalca: zidovudin in lamivudin ali dizoproksiltenofovirat in emtricitabin.

V študijo TMC278-C204 je bilo vključenih 368 odraslih bolnikov, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, poleg tega pa so imeli v plazmi koncentracijo RNK HIV-1 ≥ 5.000 kopij/ml, predhodno so največ 2 tedna prejeli zdravila z N(t)RTI ali z zaviralci proteaze, predhodno niso uporabljali NNRTI in so bili pregledani glede občutljivosti na N(t)RTI in na odsotnosti mutacij, specifično povezanih z odpornostjo na NNRTI.

Po 96 tednih je bil v skupini bolnikov, ki so prejeli 25 mg rilpivirina (N=93), delež bolnikov z < 50 kopij RNK HIV-1/ml 76% v primerjavi z 71% bolnikov, ki so prejeli efavirenz (N=89). Pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg rilpivirina, se je število celic CD4⁺ v povprečju zvečalo za 146×10^6 celic/l od izhodiščne vrednosti, pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz pa v povprečju za 160×10^6 celic/l.

Med bolniki z odzivom po 96 tednih zdravljenja z rilpivirinom je pri 74% virusno breme ostalo nezaznavno (< 50 kopij RNK HIV-1/ml) tudi po 240 tednih, v primerjavi z 81% bolnikov, ki so prejeli efavirenz. V analizi podatkov po 240 tednih se niso pojavila nobena vprašanja glede varnosti zdravljenja.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 12 do manj kot 18 let in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Farmakokinetiko, varnost, prenašanje in učinkovitost zdravljenja s 25 mg rilpivirina enkrat na dan, v kombinaciji z BR po izboru raziskovalca, ki je vsebovala 2 NRTI, so ocenili v kohorti 1 študije TMC278-C213, odprte študije faze 2 z eno preiskovano skupino, pri zdravljenju mladostnikov, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in s telesno maso najmanj 32 kg. V analizo je bilo vključenih 36 bolnikov, ki so zaključili vsaj 48 tednov zdravljenja ali so z zdravljenjem zaključili prej.

36 preiskovancev je imelo mediano starost 14,5 let (od 12 do 17 let), 55,6% je bilo žensk, 88,9% črncev in 11,1% preiskovancev je bilo azijskega porekla. Srednja izhodiščna vrednost koncentracije HIV-1 RNK je bila 4,8 log₁₀ kopij/ml in srednja izhodiščna vrednost števila celic CD4⁺ 414×10^6 celic/l (razpon: 25 do 983×10^6 celic/l).

V preglednici 6 so povzeti rezultati virološkega odziva za kohorto 1 po 48. in 240. tednih študije TMC278-C213. Šest preiskovancev je zaradi virološkega neuspeha zdravljenje prekinilo do 48 tedna, 3 preiskovanci pa po 48. tednu. En preiskovanec je po 48. tednih zdravljenja prekinil zaradi neželenega učinka, po analizi podatkov po 240. tednu pa zdravljenja zaradi neželenega učinka ni prekinil noben dodaten preiskovanec.

Preglednica 6: Virološki izid pri mladostnikih v kohorti 1 študije TMC278-C213 – analiza podatkov po 48. in 240 tednih; ITT-TLOVR*		
	48. teden n=36	240. teden n=32
Potrjen odziv na zdravljenje (< 50 kopij RNK virusa HIV-1/ml) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤ 100.000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
> 100.000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Brez odziva na zdravljenje		
virološki neuspeh zdravljenja [±]		
celokupno	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)

Povprečno povečanje št. celic CD4+	201,2 x 10 ⁶ celic/l	113,6 x 10 ⁶ celic/l
------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

n = število preiskovancev v posamezni zdravljeni skupini

* populacija z namenom zdravljenja – čas do izgube virološkega odziva.

§ Preiskovanci, pri katerih je prišlo do virološkega odziva (dvakrat zaporedoma izmerjeno virusno breme < 50 kopij/ml), ki se je ohranil do 48. in 240. tedna.

± Virološki neuspeh zdravljenja v analizi učinkovitosti: vključeni so preiskovanci, pri katerih se je bolezen ponovila (potrjeno virusno breme ≥ 50 kopij/ml, po tem, ko so se že odzvali na zdravljenje) ali pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje (virusno breme < 50 kopij/ml ni bilo potrjeno, in so bodisi nadaljevali ali prekinili zdravljenje zaradi premajhnega učinka ali izgube učinka).

Pediatrični bolniki, stari od 6 do manj kot 12 let, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost rilpivirina z odmerjanjem glede na telesno maso 12,5 mg, 15 mg ali 25 mg enkrat na dan v kombinaciji z BR po izboru raziskovalca, ki je vsebovala 2 NRTI, so ocenili v kohorti 2 študije TMC278-C213, odprte študije faze 2 z eno preiskovano skupino, pri pediatričnih preiskovancih, ki so bili okuženi s HIV-1 in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so bili stari od 6 do manj kot 12 let in so imeli telesno maso najmanj 17 kg. V analizo po 48 tednih so vključili podatke 18 preiskovancev, 17 preiskovancev (94,4%) je zaključilo 48-tedensko zdravljenje, 1 preiskovanec (5,6%) je sodelovanje v študiji predčasno prekinil, ker je dosegel virološki cilj. Mediana starost 18 preiskovancev je bila 9,0 let (od 6 do 11 let) in mediana telesne mase ob izhodišču 25 kg (od 17 do 51 kg). Črnecv je bilo 88,9% in 38,9% jih je bilo ženskega spola. Mediana izhodiščnega virusnega bremena v plazmi je bila 55.400 kopij/ml (od 567 do 149.000 kopij/ml) in mediano izhodiščno absolutno število celic CD4+ je bilo 432,5 × 10⁶ celic/l (od 12 do 2068 × 10⁶ celic/l).

Število preiskovancev z virusnim bremenom <50 kopij HIV-1 RNK/ml v 48. tednu je bilo 13/18 (72,2%), 3/18 preiskovancev (16,7%) je imelo breme ≥50 kopij HIV-1 RNK/ml v 48. tednu. Za dva preiskovanca ni bilo podatkov o njunem virusnem bremenu v 48. tednu, vendar sta nadaljevala sodelovanje v študiji. Virusno breme teh dveh preiskovancev po 48. tednu je bilo <50 kopij/ml. Mediano povečanje števila celic CD4+ od izhodišča do 48. tedna je bilo 220 × 10⁶ celic/l (od -520 do 635 × 10⁶ celic/l).

Pediatrični bolniki z virološko supresijo stari od 2 do manj kot 12 let

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost rilpivirina z odmerjanjem glede na telesno maso 12,5 mg, 15 mg ali 25 mg v kombinaciji z BR po izboru raziskovalca so ocenili v študiji TMC278HTX2002, odprti študiji faze 2 z eno preiskovano skupino, pri pediatričnih preiskovancih z virološko supresijo, ki so bili okuženi s HIV-1, so bili stari od 2 do manj kot 12 let in so imeli telesno maso najmanj 10 kg. Vsi preiskovanci so zaključili 48-tedensko zdravljenje.

Mediana starost 26 preiskovancev je bila 9,9 let, 61,5% jih je bilo moškega spola, 50% je bilo črnecv, 26,9% jih je bilo azijskega porekla in 23,1% belcev. Mediana telesne mase ob izhodišču je bila 28,1 kg (od 16 do 60 kg). Izhodiščno HIV-1 virusno breme v plazmi je bilo nezaznavno (<50 kopij/ml) pri 25 preiskovancih (96,2%), 1 preiskovanec (3,8%) je imel izhodiščno virusno breme v plazmi ≥50 kopij/ml (125 kopij/ml). Mediano izhodiščno absolutno število celic CD4+ je bilo 881,5 × 10⁶ celic/l (od 458 do 1327 × 10⁶ celic/l).

Vseh 26 preiskovancev, ki so prejeli rilpivirin (v kombinaciji z BR), je bilo v 48. tednu virološko suprimiranih (virusno breme v plazmi <50 kopij/ml). Mediana sprememba števila celic CD4+ od izhodišča do 48. tedna je bila -27,5 × 10⁶ celic/l (od -275 do 279 × 10⁶ celic/l).

Nosečnost

Rilpivirin v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja so ocenjevali v klinični študiji pri 19 nosečnicah med drugim in tretjim trimesečjem, in po porodu. Farmakokinetični podatki kažejo, da je bila celokupna izpostavljenost (AUC) rilpivirinu, kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, približno 30% manjša med nosečnostjo kot po porodu (6-12 tednov). Virološki odziv se je v študiji v glavnem ohranil ves čas zdravljenja: med 12 preiskovankami, ki so študijo zaključile, se jih je 10 odzvalo na zdravljenje ob koncu študije, pri drugih 2 preiskovankah so opazili povečano virusno breme samo po porodu, pri vsaj eni preiskovanki zaradi suma na neustrezno adherenco. Pri nobenem od 10

novorojencev preiskovank, ki so zdravljenje v študiji zaključile in za katere je bil znan status HIV, ni prišlo do prenosa virusa z matere na otroka. Rilpivirin je bil med nosečnostjo in po porodu dobro prenosljiv. Novih izsledkov o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom rilpivirina pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti rilpivirina so ocenjevali pri zdravih odraslih osebah in pri bolnikih, okuženih s HIV-1 z virološko supresijo, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so bili stari ≥ 6 let in so imeli telesno maso ≥ 16 kg. Izpostavljenost rilpivirinu je bila pri bolnikih, okuženih s HIV-1, večinoma manjša kot pri zdravih osebah.

Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju doseže rilpivirin najvišjo koncentracijo v plazmi večinoma po 4-5 urah. Absolutna biološka uporabnost zdravila EDURANT ni znana.

Vpliv hrane na absorpcijo zdravila

Izpostavljenost rilpivirinu je bila za približno 40% manjša pri odmerjanju zdravila EDURANT na tešče v primerjavi z zaužitjem zdravila skupaj z obrokom z normalno kalorično vrednostjo (533 kcal) ali z obrokom z visoko kalorično vrednostjo in z visoko vsebnostjo maščob (928 kcal). Pri zaužitju zdravila EDURANT samo s hranljivo pijačo z visoko vsebnostjo proteinov je izpostavljenost za 50% manjša kot pri zaužitju zdravila skupaj z obrokom. Za optimalno absorpcijo je treba zdravilo EDURANT **zaužiti skupaj z obrokom**. Pri odmerjanju zdravila EDURANT na tešče ali samo s hranljivo pijačo se koncentracije rilpivirina v plazmi lahko zmanjšajo, kar lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila EDURANT (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Rilpivirin se *in vitro* v približno 99,7% veže na proteine v plazmi, predvsem na albumine. Porazdelitve rilpivirina v druge razdelke izven plazme (na primer v cerebrospinalno tekočino ali v izločke genitalnega trakta) pri ljudeh niso ovrednotili.

Biotransformacija

Poskusi *in vitro* kažejo, da se rilpivirin presnavlja predvsem z oksidativnim metabolizmom, ki ga posreduje sistem citokroma P450 (CYP) 3A.

Izločanje

Končni razpolovni čas rilpivirina je približno 45 ur. Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka s ^{14}C označenega rilpivirina je približno 85% radioaktivnosti mogoče presteči v blatu, 6,1% pa v urinu. Nespremenjeni rilpivirin v blatu predstavlja povprečno 25% danega odmerka, v urinu pa so nespremenjeni rilpivirin našli le v sledovih ($< 1\%$ odmerka).

Dodatni podatki o posebnih skupinah bolnikov

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1, ki so bili virološko suprimirani ali še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so bili stari od 6 do manj kot 18 let in so imeli telesno maso najmanj 16 kg, rilpivirin pa so prejeli po priporočenem odmernem režimu glede na telesno maso, so bile vrednosti farmakokinetičnih parametrov rilpivirina podobne ali višje (npr. AUC je za 39% večja po podatkih farmakokinetičnega modeliranja) kot pri odraslih bolnikih, ki so okuženi s HIV-1 in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil.

Farmakokinetičnih lastnosti rilpivirina pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 6 let ali s telesno maso manj kot 16 kg, niso formalno ovrednotili pri bolnikih.

Starejši bolniki

Rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HIV, kažejo, da se farmakokinetične lastnosti rilpivirina ne razlikujejo po starostnih skupinah (od 18 do 78 let), ki so jih ocenjevali, pri čemer so bili samo 3 bolniki stari 65 let ali več. Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov zdravila EDURANT ni potrebno, vendar je pri uporabi zdravila EDURANT pri tej populaciji potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Spol

Med moškimi in ženskami niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki rilpivirina.

Rasna pripadnost

Rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HIV, kažejo, da rasna pripadnost nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost rilpivirinu.

Okvara jeter

Rilpivirin se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. V študiji, v kateri so primerjali 8 bolnikov z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) z 8 ustreznimi kontrolnimi bolniki in 8 bolnikov z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) z 8 ustreznimi kontrolnimi bolniki, je bila izpostavljenost rilpivirinu po večkratnem odmerjanju za 47% večja pri bolnikih z blago okvaro jeter in za 5% večja pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Možnosti, da je izpostavljenost farmakološko aktivnemu, nevezanemu rilpivirinu pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro znatno povečana ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerkov ni priporočljivo, priporočljiva pa je previdnost. Uporabe zdravila EDURANT pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) niso preučevali, zato zdravila EDURANT ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali z virusom hepatitisa C

Rezultati analize populacijske farmakokinetike kažejo, da sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali C nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost rilpivirinu.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično insuficienco niso preučevali farmakokinetike rilpivirina. Izločanje rilpivirina skozi ledvice je zanemarljivo. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri uporabi zdravila EDURANT pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno odpovedjo ledvic je potrebna previdnost, saj lahko zaradi sprememb absorpcije, porazdelitve in/ali presnove, ki so posledica ledvične disfunkcije, pride do zvišanja koncentracije zdravila v plazmi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno odpovedjo ledvic je mogoče uporabiti zdravilo EDURANT v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A samo v primeru, da koristi presegajo tveganja. Ker se rilpivirin v velikem obsegu veže na proteine v plazmi, ga v večji meri skorajda ni mogoče odstraniti s hemodializo ali s peritonealno dializo (glejte poglavje 4.2).

Nosečnost in obdobje po porodu

Izpostavljenost celokupnemu rilpivirinu po vnosu 25 mg rilpivirina na dan, kot delu protiretrovirusnega zdravljenja, je bila manjša med nosečnostjo (podobno v drugem in tretjem trimesečju) kot v obdobju po porodu (glejte preglednico 7). Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) rilpivirin so bili med nosečnostjo, v primerjavi z obdobjem po porodu, manj zmanjšani kot za celokupni rilpivirin.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale 25 mg rilpivirina na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja, so bile povprečne intraindividualne vrednosti C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} za celokupni rilpivirin za 21%, 29% in 35% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem nosečnosti pa so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} za celokupni rilpivirin za 20%, 31% in 42% manjše v primerjavi z obdobjem po porodu.

Preglednica 7: Rezultati farmakokinetike celokupnega rilpivirina po uporabi 25 mg rilpivirina enkrat na dan, kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu			
farmakokinetika celokupnega rilpivirina (povprečna vrednost $\pm$ SD, t_{max} : mediana [razpon])	obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=11)	drugo trimesečje nosečnosti (n=15)	tretje trimesečje nosečnosti (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
C_{max} , ng/ml	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC _{24h} , ng.h/ml	2714 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost večkratnih odmerkov

Pri glodalcih so opazili toksičnost za jetra, ki je bila povezana z indukcijo jetrnih encimov. Pri psih so opazili holestazi podobne učinke.

Študije škodljivega vpliva na zarodek

V študijah na živalih ni bilo nobenih znakov za pomembno toksično delovanje na zarodek oziroma plod ali za vpliv na sposobnost razmnoževanja. Rilpivirin ni deloval teratogeno na podgane in kunce. Izpostavljenosti (na podlagi AUC), pri katerih niso opazili nobenega vpliva na zarodek oziroma plod (No Observed Adverse Effects Levels, NOAEL), so bile pri podganah 15-krat, pri kuncih pa 70-krat večje od izpostavljenosti pri ljudeh (starih najmanj 12 let in s telesno maso več kot 32 kg) po odmerjanju priporočenega odmerka 25 mg enkrat na dan.

Karcinogeneza in mutageneza

Kancerogeni vpliv rilpivirina so ocenjevali na miših in podganah, ki so jim zdravilo dajali do 104 tedne z oralno gavažo. Pri najmanjših odmerkih, ki so jih preizkušali v študijah kancerogenosti, je bila sistemska izpostavljenost rilpivirinu (na podlagi AUC) več kot 12-kratnik (pri miših) in več kot 1,4-kratnik (pri podganah) pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerjanju 25 mg enkrat na dan. Pri podganah zdravilo ni povzročilo razvoja neoplazem. Pri miših je rilpivirin povzročal hepatocelularne neoplazme tako pri samcih kot pri samicah. Hepatocelularne spremembe, ki so jih opazili pri miših, so lahko specifične za glodalce.

Rezultati rilpivirina pri *in vitro* Amesovem testu povratnih mutacij in pri *in vitro* testu mišjega limfoma (testu klastogenosti) so bili negativni tako v prisotnosti sistema aktivacije presnove kot brez njega. Rilpivirin ni induciral kromosomskih okvar pri *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
premrežen natrijev karmelozat (E468)
povidon K30 (E1201)
polisorbat 20
silicificirana mikrokristalna celuloza (E460)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete

laktoza monohidrat
hipromeloza 2910 6 mPas (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3000
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. To zdravilo ne zahteva posebnih temperaturnih pogojev za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

75 ml vsebnik iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko (PP) za otroke varno zaporko in indukcijsko zataljeno folijo. Ena škatla vsebuje en vsebnik s 30 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/736/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. november 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 22. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

EDURANT 2,5 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena disperzibilna tableta vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 2,5 mg rilpivirina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena disperzibilna tableta vsebuje 5,51 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilne tablete

Bela do skoraj bela okrogla tableta premera 6,5 mm z vtisnjenima oznakama "TMC" na eni strani in "PED" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo EDURANT je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1 - Human Immunodeficiency Virus-1) pri pediatričnih bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so stari od 2 do manj kot 18 let, imajo telesno maso najmanj 14 kg in manj kot 25 kg, nimajo ugotovljenih mutacij, povezanih z rezistenco na zdravila iz skupine nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), ter imajo virusno breme ≤ 100.000 kopij RNK HIV-1/ml (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

O uporabi zdravila EDURANT se je treba odločiti na osnovi rezultatov testiranja genotipske odpornosti (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavo bolnikov s HIV.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila EDURANT pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 2 do manj kot 18 let, je odvisen od njihove telesne mase. EDURANT 2,5 mg disperzibilne tablete se sme dajati samo pediatričnim bolnikom s telesno maso najmanj 14 kg in manj kot 25 kg. Zdravilo EDURANT **je treba razpustiti v vodi in ga jemati z obrokom** (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 1: Priporočeni odmerek zdravila EDURANT za pediatrične bolnike

Telesna masa	Odmerek (enkrat na dan skupaj z obrokom)
najmanj 14 kg do manj kot 20 kg	12,5 mg enkrat na dan (pet 2,5 mg disperzibilnih tablet)
najmanj 20 kg do manj kot 25 kg	15 mg enkrat na dan (šest 2,5 mg disperzibilnih tablet)

Filmsko obložene tablete

Zdravilo EDURANT je na voljo tudi v obliki EDURANT 25 mg tablet. EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete se sme dajati pediatričnim in odraslim bolnikom s telesno maso najmanj 25 kg. Ugotovljena je bila razlika v biološki uporabnosti pri primerjavi odmerjanja 1 x 25 mg filmsko obložene tablete z odmerjanjem 10 x 2,5 mg disperzibilnih tablet, zato ti dve obliki zdravila nista medsebojno zamenljivi.

Pozabljeni odmerek

Če se bolnik v 12 urah po času, ko običajno jemlje zdravilo, spomni, da je pozabil vzeti odmerek zdravila EDURANT, mora zdravilo vzeti s hrano čimprej, in nato nadaljevati z jemanjem zdravila po običajnem razporedu. V primeru, da se bolnik spomni na pozabljeni odmerek zdravila EDURANT več kot 12 ur po tem, ko bi ga moral vzeti, naj pozabljeni odmerek izpusti in nadaljuje z jemanjem zdravila po običajnem razporedu.

Če bolnik v obdobju 4 ur po tem, ko je vzel zdravilo, bruha, naj vzame še eno tableto zdravila EDURANT z obrokom. Če bolnik bruha več kot 4 ure po tem, ko je vzel zdravilo, mu pred naslednjim običajnim odmerkom ni potrebno vzeti dodatnega odmerka zdravila EDURANT.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Zdravilo EDURANT so preučevali v glavnem pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka rilpivirina ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo je pri uporabi rilpivirina potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo se kombinacija rilpivirina in močnega zaviralca CYP3A (npr. zaviralca HIV proteaze, okrepljenega z ritonavirjem) lahko uporablja le v primeru, da so koristi zdravljenja večje od tveganja (glejte poglavje 5.2).

V začetku zdravljenja z rilpivirinom je prišlo do majhnega zvečanja povprečne koncentracije kreatinina v serumu, ki je v nadaljevanju zdravljenja ostala konstantna. Ocenili so, da ta sprememba klinično ni pomembna (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Podatki o uporabi zdravila EDURANT pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A ali B) so omejeni. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka zdravila EDURANT ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba zdravilo EDURANT uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) uporabe zdravila EDURANT niso preučevali. Zato uporaba zdravila EDURANT pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila EDURANT pri otrocih, ki so stari manj kot 2 leti ali imajo telesno maso manj kot 14 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Nosečnost

Med nosečnostjo so opazili manjšo izpostavljenost rilpivirinu, zato je treba virusno breme skrbno spremljati. Alternativno pa se lahko razmisli tudi o zamenjavi protiretrovirusnega zdravljenja (glejte poglavja 4.4, 4.6, 5.1 in 5.2).

Način uporabe

EDURANT disperzibilne tablete **je treba razpustiti v vodi in jih jemati z obrokom** (glejte poglavje 5.2). EDURANT disperzibilnih tablet bolnik ne sme žvečiti ali pogoltniti celih. Za lažjo uporabo je mogoče mešanici z zdravilom primešati še katerega od naslednjih napitkov ali mehko hrano: vodo, mleko, pomarančni sok ali jabolčno kašo, in sicer po naslednjem navodilu:

- Tablete položite v skodelico in dodajte 5 ml (1 čajno žličko) vode sobne temperature. Tablet ne drobite.

- Skodelico previdno vrtite, tako da se tablete razpustijo. Mešanica bo postala motna.
- Pripravljeno zdravilo takoj zaužijte ali pa za lažje uživanje dodajte še 5 ml (1 čajno žličko) bodisi vode ali katerega od naslednjih dodatkov: mleko, pomarančni sok ali jabolčno kašo, ki so pred uporabo ogreti na sobno temperaturo. Skodelico zavrtite in zdravilo takoj zaužijte. Če je potrebno, lahko uporabite žlico.
- Pazite, da zaužijete celoten odmerek in v skodelici ne ostane preostanek zdravila. Če je potrebno, dodajte še 5 ml (1 čajno žličko) bodisi vode ali istega napitka kot prej (mleko ali pomarančni sok) oziroma jabolčne kaše. Skodelico zavrtite in zdravilo zaužijte takoj.

Bolnik mora pripravljeno odmerje zaužiti takoj. Če ga ne zaužije takoj, je treba mešanico zavreči in pripraviti nov odmerek zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zaradi indukcije encima CYP3A ali zvišanja vrednosti pH v želodcu lahko pride do znatnih znižanj koncentracij rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša njegov terapevtski učinek (glejte poglavje 4.5), zato zdravila EDURANT ne smete uporabljati v kombinaciji z:

- antikonvulzivi: karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin,
- protimikobakterijskimi zdravili: rifampicin, rifapentin,
- zaviralci protonske črpalke: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol in rabeprazol,
- sistemsko dani glukokortikoidom deksametazonom (razen če gre za enkratni odmerek),
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Virološki neuspeh zdravljenja in razvoj odpornosti na zdravljenje

Zdravila EDURANT niso preskušali pri bolnikih s predhodnim virološkim neuspehom na katero drugo protiretrovirusno zdravljenje. Preglednica mutacij, povezanih z odpornostjo na rilpivirin, v poglavju 5.1 se lahko uporablja samo kot smernica pri uporabi zdravila EDURANT pri populaciji, ki še ni bila zdravljena s protiretrovirusnimi zdravili.

V analizi združenih podatkov o učinkovitosti iz preskušanj faze 3 (študiji TMC278-C209 (ECHO) in TMC278-C215 (THRIVE)) pri odraslih bolnikih po 96 tednih je bilo pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom > 100.000 kopij RNK HIV-1/ml, ki so prejeli rilpivirin, tveganje za virološki neuspeh večje (18,2% v skupini, ki je jemala rilpivirin v primerjavi s 7,9% v skupini, ki je jemala efavirenz) kot pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom ≤ 100.000 kopij RNK HIV-1/ml (5,7% v skupini, ki je jemala rilpivirin v primerjavi s 3,6% v skupini, ki je jemala efavirenz). Pri bolnikih, zdravljenih z rilpivirinom, so v prvih 48 tednih preskušanj opazili večje tveganje za virološki neuspeh (glejte poglavje 5.1). Stopnja z zdravljenjem povezane odpornosti na zaviralce ne-nukleozidne reverzne transkriptaze (NNRTI) je bila večja pri virološko neuspešnih bolnikih z začetnim virusnim bremenom > 100.000 kopij RNK HIV-1/ml. Do z lamivudin/emtricitabinom povezane odpornosti je prišlo pri večjem številu virološko neuspešnih bolnikov, ki so se zdravili z rilpivirinom, kot pri virološko neuspešnih bolnikih, ki so se zdravili z efavirenzom (glejte poglavje 5.1).

Ugotovitve pri mladostnikih in pediatričnih bolnikih v študiji TMC278-C213 so bile v splošnem skladne s temi podatki. V študiji TMC278HTX2002 niso opazili nobenega primera virološkega neuspeha (za podrobne informacije glejte poglavje 5.1)

Z rilpivirinom je treba zdraviti samo bolnike, ki dosledno upoštevajo predpisano shemo protiretrovirusnega zdravljenja. Neizpolnjevanje navodil lahko vodi v razvoj odpornosti in v izgubo nadaljnjih možnosti zdravljenja.

Tako kot pri drugih protiretrovirusnih zdravilih se je o uporabi rilpivirina treba odločiti na osnovi rezultatov testiranja odpornosti (glejte poglavje 5.1).

Kardiovaskularni učinki

Pri odmerkih, večjih od terapevtskih (75 in 300 mg enkrat na dan) je bil rilpivirin povezan s podaljšanjem intervala QTc na elektrokardiogramu (EKG) (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 5.2). Pri uporabi priporočenega odmerka 25 mg enkrat na dan zdravila EDURANT ne povezujejo s klinično pomembnim učinkom na interval QTc. Pri sočasni uporabi z zdravili, ki povzročajo torsade de pointes, je treba zdravilo EDURANT uporabljati previdno.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy), se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Takšne reakcije so običajno opazili v prvih tednih ali mesecih po začetku CART. Primeri takih reakcij so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča gliva *Pneumocystis jirovecii*. Vse vnetne simptome je treba ovrednotiti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Nosečnost

Zdravilo EDURANT se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist pretehta morebitno tveganje. Pri uporabi 25 mg rilpivirina na dan med nosečnostjo so opazili manjšo izpostavljenost rilpivirinu. V študijah faze 3 so manjšo izpostavljenost rilpivirinu, podobno tisti, ki so jo opazili med nosečnostjo, povezovali s povečanim tveganjem za virološki neuspeh zdravljenja, zato je treba virusno breme skrbno spremljati (glejte poglavja 4.6, 5.1 in 5.2). Alternativno se lahko razmisli tudi o zamenjavi protiretrovirusnega zdravljenja.

Pomembni podatki o sestavinah zdravila EDURANT

Zdravilo EDURANT vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali glukozno in galaktozno malabsorpcijone smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost rilpivirinu

Presnova rilpivirina poteka večinoma preko citokroma P450 (CYP)3A. Zdravila, ki inducirajo ali zavirajo encim CYP3A, lahko vplivajo na izločanje rilpivirina (glejte poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi rilpivirina z učinkovinami, ki inducirajo CYP3A, so opazili zmanjšanje koncentracij rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek rilpivirina.

Pri sočasni uporabi rilpivirina z učinkovinami, ki zavirajo CYP3A, so opazili zvečanje koncentracije rilpivirina v plazmi.

Pri sočasni uporabi rilpivirina z učinkovinami, ki povečajo vrednost pH v želodcu, lahko pride do zmanjšanja koncentracije rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila EDURANT.

Zdravila, na katera vpliva sočasna uporaba rilpivirina

Ni verjetno, da bi rilpivirin v priporočenem odmerku klinično pomembno vplival na izpostavljenost učinkovinam, ki jih presnavljajo encimi CYP.

In vitro rilpivirin zavira P-glikoprotein (IC₅₀ 9,2 µmol/l). V klinični študiji rilpivirin ni pomembno vplival na farmakokinetiko digoksina. Kljub temu ne moremo povsem izključiti možnosti, da rilpivirin

lahko zveča izpostavljenost drugim učinkovinam, ki jih prenaša P-glikoprotein in so bolj občutljive na zaviranje črevesnega P-gp, npr. dabigatran eteksilat.

In vitro je rilpivirin zaviralec prenašalca MATE-2K z $IC_{50} < 2,7$ nM. Klinični pomen teh izsledkov trenutno ni znan.

V preglednici 2 so našeta ugotovljena in teoretična medsebojna delovanja z izbranimi protiretrovirusnimi in drugimi zdravili.

Preglednica medsebojnih delovanj zdravil

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

V preglednici 2 so našeta medsebojna delovanja med rilpivirinom in učinkovinami, ki jih bolnik jemlje sočasno (zvišanje oziroma povečanje je označeno z oznako "↑", znižanje oziroma zmanjšanje z oznako "↓", stanje brez sprememb z oznako "↔", če navedba ni smiselna, je to označeno z oznako "NS", interval zaupanja pa s kratico "IZ").

Preglednica 2: MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje Sprememba geometrijske sredine (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB		
Protiretrovirusna zdravila		
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci HIV reverzne transkriptaze HIV NRTIs/N[t]RTIs</i>		
didanozin* [#] 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↑ 12% didanozin C_{min} NS didanozin C_{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C_{min} ↔ rilpivirin C_{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno. Didanozin je treba jemati najmanj dve uri pred odmerjanjem oziroma najmanj štiri ure po odmerjanju rilpivirina.
dizoproksiltenofovirat* [#] 245 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C_{min} ↑ 24% tenofovir C_{max} ↑ 19% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C_{min} ↔ rilpivirin C_{max} ↔	Prilaganje odmerkov ni potrebno.
drugi nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin in zidovudin)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<i>nenukleozidni zaviralci HIV reverzne transkriptaze (HIV NNRTI)</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	Sočasna uporaba rilpivirina z drugimi NNRTI ni priporočljiva.
<i>zaviralci HIV proteaze (HIV PI) – pri sočasni uporabi nizkih odmerkov ritonavirja</i>		
darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg enkrat na dan	darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C_{min} ↑ 178% rilpivirin C_{max} ↑ 79% (zaviranje encimov CYP3A)	Pri sočasni uporabi rilpivirina in PI, okrepljenih z ritonavirjem lahko pride do zvečanja plazemske koncentracije rilpivirina, vendar prilagajanje odmerkov ni potrebno.

lopinavir/ritonavir (mehke želatinske kapsule)*# 400/100 mg dvakrat na dan	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52% rilpivirin C _{min} ↑ 74% rilpivirin C _{max} ↑ 29%	
	(zaviranje encimov CYP3A)	
drugi okrepljeni zaviralci proteaze (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	
<i>zaviralci HIV proteaze (HIV PI) – brez sočasne uporabe nizkih odmerkov ritonavirja</i>		
neokrepljeni zaviralci proteaze (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovana je zvečana izpostavljenost rilpivirinu. (zaviranje encimov CYP3A)	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<i>antagonisti receptorjev CCR5</i>		
maravirok	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
<i>zaviralci prenosa zapisa integraze HIV</i>		
raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
Druga protivirusna zdravila		
ribavirin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25% rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
DRUGA ZDRAVILA		
ANTI KONVULZIVI		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z navedenimi antikonvulzivi, saj bi lahko prišlo do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).

AZOLNI ANTIMIKOTIKI		
ketokonazol* [#] 400 mg enkrat na dan	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (indukcija encimov CYP3A zaradi velikega odmerka rilpivirina v študiji) rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C _{min} ↑ 76% rilpivirin C _{max} ↑ 30% (zaviranje encimov CYP3A)	Pri sočasni uporabi priporočenega odmerka (25 mg enkrat na dan) rilpivirina s ketokonazolom prilagajanje odmerkov ni potrebno.
flukonazol itrakonazol posakonazol vorikonazol	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pri sočasni uporabi zdravila EDURANT in azolnih antimikotikov lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij rilpivirina. (zaviranje encimov CYP3A)	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZDRAVILA PROTI MIKOBakterIJAM		
rifampicin* [#] 600 mg enkrat na dan	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NS rifampicin C _{max} ↔ 25-deacetil-rifampicin AUC ↓ 9% 25-deacetil-rifampicin C _{min} ↔ NS 25-deacetil-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80% rilpivirin C _{min} ↓ 89% rilpivirin C _{max} ↓ 69% (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifampicinom, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
rifapentin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifapentinom, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI		
klaritromicin eritromicin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovana je zvečana izpostavljenost rilpivirinu. (zaviranje encimov CYP3A)	Če je le mogoče, je treba pretehtati možnost uporabe drugih zdravil, na primer azitromicina.
GLUKOKORTIKOIDI		
deksametazon (apliciran sistemsko, razen v enkratnem odmerku)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je od odmerka odvisno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji s sistemskim deksametazonom (razen če gre za en sam odmerek), saj bi pri lahko prišlo do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3). Zlasti za dolgotrajno uporabo je treba razmisliti o uporabi drugih učinkovin.

ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
omeprazol* [#] 20 mg enkrat na dan	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C _{min} NS omeprazol C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↓ 40% rilpivirin C _{min} ↓ 33% rilpivirin C _{max} ↓ 40% (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji z zaviralci protonske črpalke, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H ₂		
famotidin* [#] 40 mg v enkratnem odmerku 12 ur pred odmerjanjem rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 9% rilpivirin C _{min} NS rilpivirin C _{max} ↔	Pri uporabi kombinacije rilpivirina in antagonistov histaminskih receptorjev H ₂ je potrebna posebna previdnost. Uporabljajo se lahko samo antagonisti H ₂ -receptorjev, ki se lahko odmerjajo enkrat na dan. Uporabljati je treba natančen režim odmerjanja antagonista H ₂ -receptorjev, najmanj 12 ur pred ali vsaj 4 ure po odmerku rilpivirina.
famotidin* [#] 40 mg v enkratnem odmerku 2 uri pred odmerjanjem rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 76% rilpivirin C _{min} NS rilpivirin C _{max} ↓ 85% (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
famotidin* [#] 40 mg v enkratnem odmerku 4 ure po odmerjanju rilpivirina	rilpivirin AUC ↑ 13% rilpivirin C _{min} NS rilpivirin C _{max} ↑ 21%	
cimetidin nizatidin ranitidin	medsebojnega delovanja niso preučevali (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
ANTACIDI		
antacidi (na primer aluminijev ali magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	Pri uporabi kombinacije rilpivirina in antacidov je potrebna posebna previdnost. Antacide se sme odmerjati samo najmanj 2 uri pred odmerjanjem rilpivirina ali najmanj 4 ure po njem.
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
metadon* 60-100 mg enkrat na dan, odmerek prilagojen posamezniku	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 22% R(-) metadon C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na podlagi podatkov kontrolnih oseb iz preteklih študij	Pri uvajanju sočasne uporabe metadona z rilpivirinom prilagajanje odmerkov ni potrebno, priporočeno pa je klinično spremljanje, saj je pri nekaterih bolnikih treba prilagoditi vzdrževalno zdravljenje z metadonom.
ANTIARITMIKI		
digoksin*	digoksin AUC ↔ digoksin C _{min} NS digoksin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

ANTITROMBOTIKI		
dabigatran eteksilat	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Tveganja za zvečanje plazemskih koncentracij dabigatrana ne moremo izključiti. (zaviranje intestinalnega P-gp)	Kombinacijo rilpivirina in dabigatran eteksilata je treba uporabljati previdno.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA		
metformin* 850 mg enkratni odmerek	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NS metformin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZELIŠČNI PRIPRAVKI		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Rilpivirina se ne sme uporabljati v kombinaciji s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka rilpivirina (glejte poglavje 4.3).
ANALGETIKI		
paracetamol* [#] 500 mg enkratni odmerek	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NS paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26% rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
etinilestradiol* 0,035 mg 1x/dan noretindron* 1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17% noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na podlagi podatkov kontrolnih oseb iz preteklih študij	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZAVIRALCI HMG CO-A REDUKTAZE		
atorvastatin* [#] 40 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15% atorvastatin C _{max} ↑ 35% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↓ 9%	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE-5)		
sildenafil* [#] 50 mg enkratni odmerek	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NS sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
varidenafil tadalafil	medsebojnega delovanja niso preučevali	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

* Medsebojno delovanje med rilpivirinom in tem zdravilom so ocenjevali v klinični študiji. Vse druge prikazane interakcije med posameznimi zdravili so ocenjene s predvidevanjem.

[#] V tej interakcijski študiji so uporabljali višji odmerek rilpivirina od priporočenega, da bi lahko ocenili največji učinek na sočasno uporabljano zdravilo. Priporočilo za odmerjanje se nanaša na priporočeni odmerek 25 mg rilpivirina enkrat na dan.

[†] V tej interakcijski študiji so uporabljali večji odmerek rilpivirina od priporočenega.

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Na voljo je le malo podatkov o možnosti za farmakodinamsko medsebojno delovanje med rilpivirinom in zdravili, ki podaljšujejo interval QTc na EKG. V študiji z zdravimi preiskovanci se je pokazalo, da so odmerki rilpivirina, ki so presegali terapevtski okvir, (75 mg enkrat na dan in 300 mg enkrat na dan) podaljšali interval QTc na EKG (glejte poglavje 5.1). Zdravilo EDURANT je treba uporabljati previdno pri sočasni uporabi z učinkovinami, za katere je znano, da povečujejo tveganje za torsade de pointes.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov o uporabi rilpivirina pri nosečnicah (med 300 – 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost (glejte poglavja 4.4, 5.1 in 5.2). Med nosečnostjo so opazili manjšo izpostavljenost rilpivirinu, zato je treba virusno breme skrbno spremljati.

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Če je potrebno, se rilpivirin lahko jemlje med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se rilpivirin izloča v materino mleko. Rilpivirin se izloča v mleko pri podganah. Zaradi možnosti neželenih reakcij pri dojenih otrocih je treba materam naročiti, naj ne dojijo, če prejemajo rilpivirin.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

O vplivu rilpivirina na plodnost pri ljudeh ni podatkov. V študijah na živalih niso opazili nobenega klinično pomembnega vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

EDURANT nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo EDURANT, so poročali o utrujenosti, omotici in somnolenci, kar je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikovih sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V razvojnem kliničnem programu (1.368 bolnikov iz dveh nadzorovanih študij faze 3 TMC278-C209 (ECHO) in TMC278-C215 (THRIVE)) se je najmanj en neželen učinek pojavil pri 55,7% preiskovancev (glejte poglavje 5.1). Najpogostejše poročani neželeni učinki ($\geq 2\%$) najmanj zmerne jakosti so bili depresija (4,1%), glavobol (3,5%), nespečnost (3,5%), izpuščaji (2,3%) in bolečina v trebuhu (2,0%). Najpogostejši resni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki so bili poročani pri 7 (1,0%) bolnikih, ki so prejeli rilpivirin. Mediana vrednost trajanja izpostavljenosti bolnika je bila 104,3 tedna v skupini, ki je prejela rilpivirin, in 104,1 tedna v skupini, ki je prejela efavirenz. Večina neželenih učinkov se je pojavila v prvih 48 tednih zdravljenja.

Izbrani, z zdravljenjem povezani, nenormalni laboratorijski izvidi (3. ali 4. stopnje), uvrščeni med neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo EDURANT, so bili

zvečana koncentracija pankreasne amilaze (3,8%), zvečana koncentracija aspartat-aminotransferaze (AST; 2,3%), zvečana koncentracija alanin-aminotransferaze (ALT; 1,6%), zvečana koncentracija LDL holesterola (na tešče; 1,5%), zmanjšano število levkocitov (1,2%), zvečana koncentracija lipaze (0,9%), zvečana koncentracija bilirubina (0,7%), zvečana koncentracija trigliceridov (na tešče, 0,6%), zmanjšana koncentracija hemoglobina (0,1%), zmanjšano število trombocitov (0,1%) in zvečana koncentracija skupnega holesterola (na tešče; 0,1%).

Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

V preglednici 3 so navedeni neželeni učinki o katerih so poročali pri odraslih bolnikih, zdravljenih z rilpivirinom. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki poročani pri odraslih bolnikih, okuženih s HIV-1, ki so bili zdravljeni z rilpivirinom in pred tem še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (analiza združenih podatkov po 96 tednih iz študij faze 3 ECHO in THRIVE) n=686

organski sistem	kategorija pogostnosti	neželeni učinki (rilpivirin + BR)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	zmanjšanje števila levkocitov, zmanjšanje koncentracije hemoglobina, zmanjšanje števila trombocitov
Bolezni imunskega sistema	občasni	sindrom obnove imunskega odgovora
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvečana celokupna koncentracija holesterola (na tešče) zvečana koncentracija LDL holesterola (na tešče)
	pogosti	zmanjšan apetit zvečana koncentracija trigliceridov (na tešče)
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost
	pogosti	nenormalne sanje depresija motnje spanja depresivno razpoloženje
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol omotica
	pogosti	somnolenca
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea zvečana koncentracija pankreasne amilaze
	pogosti	bolečine v trebuhu bruhanje zvečana koncentracija lipaze neprijeten občutek v trebuhu suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	zvečana koncentracija aminotransferaz
	pogosti	zvečana koncentracija bilirubina
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost

BR = (angl.: background regimen) osnovna shema zdravljenja

N = število preiskovancev

Patološki laboratorijski izvidi

V analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja z rilpivirinom v študijah faze 3 ECHO in THRIVE je bila povprečna sprememba koncentracije skupnega holesterola (na tešče) od izhodiščne vrednosti 50 mg/l, HDL holesterola (na tešče) 40 mg/l, LDL holesterola (na tešče) 10 mg/l in trigliceridov (na tešče) -70 mg/l.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom imunske reaktivacije

Pri bolnikih, okuženih s HIV s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrita oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija (od 12 do manj kot 18 let starosti)

Kohorta 1 študije TMC278-C213

Ocena varnosti temelji na 48 tedenski analizi v odprti študiji faze 2 z eno preiskovano skupino, to je kohorta 1 v študiji TMC278-C213, v kateri je 36 s HIV-1 okuženih mladostnikov, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in s telesno maso najmanj 32 kg, prejelo rilpivirin (25 mg enkrat na dan) v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 5.1). Mediano trajanje izpostavljenosti bolnikov je bilo 63,5 tednov. Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Novih neželenih učinkov, v primerjavi s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih, niso ugotovili.

Največ neželenih učinkov je bilo 1. ali 2. stopnje. Najpogostejši neželeni učinki (vseh stopenj, pri najmanj 10% bolnikov), o katerih so poročali v kohorti 1 študije TMC278-C213, so bili glavobol (19,4%), depresija (19,4%), nespečnost (13,9%) in navzea (11,1%). O nenormalnih laboratorijskih izvidih AST/ALT ali zvečanju koncentracije transaminaz stopnje 3-4 niso poročali.

V analizi podatkov kohorte 1 študije TMC278-C213 pri mladostnikih se po 240 tednih niso pojavila nobena nova vprašanja glede varnosti zdravila.

Pediatrična populacija (starost od 2 do manj kot 12 let)

Kohorta 2 študije TMC278-C213

Kohorto 2 odprte študije faze 2 TMC278-C213 z eno preiskovano skupino je bila zasnovana za ocenjevanje varnosti rilpivirina z odmerjanjem glede na telesno maso 12,5 mg, 15 mg ali 25 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki so bili okuženi s HIV-1 in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (v starosti od 6 do manj kot 12 let in s telesno maso najmanj 17 kg) (glejte poglavje 5.1). Do analize podatkov po 48 tednih (vključno s podaljšanjem študije po 48. tednu) je bilo mediano trajanje izpostavljenosti bolnikov 69,5 tednov (od 35 do 218 tednov).

Vsi neželeni učinki so bili blago ali zmerno izraženi. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri najmanj 2 preiskovancih, ne glede na resnost so bili: zmanjšan apetit (3/18, 16,7%), bruhanje (2/18, 11,1%), zvečana koncentracija ALT (2/18, 11,1%), zvečana koncentracija AST (2/18, 11,1%) in izpuščaj (2/18, 11,1%). Bolnikov, ki bi prekinili zdravljenje zaradi neželenih učinkov, ni bilo. Novih neželenih učinkov pri bolnikih v študiji v primerjavi s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih, niso zaznali.

Študija TMC278HTX2002

Odprta študija faze 2 TMC278HTX2002 z eno preiskovano skupino je bila zasnovana za ocenjevanje varnosti rilpivirina z odmerjanjem glede na telesno maso 12,5 mg, 15 mg ali 25 mg enkrat na dan pri bolnikih z virološko supresijo, okuženih s HIV-1 (v starosti od 2 do manj kot 12 let in s telesno maso najmanj 10 kg) (glejte poglavje 5.1). Do analize podatkov po 48 tednih je bilo mediano trajanje izpostavljenosti bolnikov 48,4 tednov (od 47 do 52 tednov).

Vsi neželeni učinki so bili blago ali zmerno izraženi. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri najmanj 2 preiskovancih, ne glede na resnost, so bili: bruhanje (4/26, 15,4%), bolečine v trebuhu (3/26,

11,5%), navzea (2/26, 7,7%), zvečana koncentracija ALT (3/26, 11,5%), zvečana koncentracija AST (2/26, 7,7%) in zmanjšan apetit (2/26, 7,7%). Bolnikov, ki bi prekinili zdravljenje zaradi neželenih učinkov ni bilo. Novih neželenih učinkov pri bolnikih v študiji v primerjavi s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih, niso zaznali.

Varnost in učinkovitost rilpivirina pri otrocih, ki so stari manj kot 2 leti ali imajo telesno maso manj kot 14 kg, nista bili dokazani.

Druge posebne skupine bolnikov

Bolniki, ki imajo sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C

Pri bolnikih, ki so imeli sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C in so prejeli rilpivirin, je bila pojavnost povečanja koncentracij jetrnih encimov večja, kot pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirin, vendar niso imeli sočasne okužbe. Enako so opazili v skupini bolnikov, ki so prejeli efavirenz. Farmakokinetika izpostavljenosti rilpivirinu je pri bolnikih s sočasno okužbo primerljiva s tisto pri bolnikih brez sočasne okužbe.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja zdravila EDURANT ni specifičnega antidota. Izkušenj s prevelikim odmerjanjem rilpivirina pri ljudeh je malo. Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo glavobol, navzeo, vrtoglavico, in/ali nenormalne sanje. Zdravljenje prevelikega odmerjanja z rilpivirinom predstavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in EKG (QT intervala) ter z opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Nadaljnje ukrepe je potrebno izvesti glede na klinične indikacije ali priporočila Nacionalnega centra za zastrupitve. Ker se rilpivirin v velikem obsegu veže na proteine v plazmi, ga z dializo ni mogoče odstraniti v večji meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AG05

Mehanizem delovanja

Rilpivirin je diaril-pirimidinski nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze (NNRTI) HIV-1. Rilpivirin deluje tako, da nekompetitivno zavira reverzno transkriptazo HIV-1. Rilpivirin ne zavira človeških celičnih polimeraz DNA α , β in γ .

Protivirusno delovanje *in vitro*

Rilpivirin deluje proti laboratorijskim sevom divjega tipa HIV-1 v akutno okuženih linijah celic T z mediano vrednostjo koncentracije učinkovitosti (EC_{50}) za HIV-1/IIIB 0,73 nmol/l (0,27 ng/ml). Rilpivirin je *in vitro* v manjši meri pokazal tudi delovanje proti HIV-2, in sicer z vrednostmi EC_{50} od 2.510 do 10.830 nmol/l (920 do 3.970 ng/ml), vendar za zdravljenje okužbe s HIV-2 uporaba rilpivirina ni priporočljiva, saj o tem ni kliničnih podatkov.

Poleg tega se je pokazalo, da rilpivirin deluje tudi proti celi vrsti primarnih izolatov HIV-1 skupine M (podvrste A, B, C, D, F, G, H), in sicer z vrednostmi EC₅₀ od 0,07 do 1,01 nmol/l (0,03 do 0,37 ng/ml), in primarnih izolatov skupine O, in sicer z vrednostmi EC₅₀ od 2,88 do 8,45 nmol/l (1,06 do 3,10 ng/ml).

Rezistenca

V celični kulturi

Sevi, odporni na rilpivirin, so bili selekcionirani v celičnih kulturah, ki so izhajale iz divjega tipa HIV-1 različnega izvora in podvrst, pa tudi iz HIV-1, ki so bili odporni na NNRTI. Najpogostejše opažene mutacije, povezane z odpornostjo, so bile L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C in M230I.

Rezistenco na rilpivirin so določili kot spremembo stopnje (FC – fold change) v vrednosti EC₅₀ nad biološko zgornjo mejo (BCO – biological cut-off) testa občutljivosti.

Pri odraslih bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Za analizo rezistence je bila uporabljena obsežnejša definicija virološkega neuspeha zdravljenja kot pri primarni analizi učinkovitosti. Pri analizi združenih podatkov o rezistenci po 48 tednih iz preskušanj faze 3 so bili pri 62 bolnikih (od skupno 72) z virološkim neuspehom zdravljenja v skupini, ki je prejela rilpivirin, podatki o odpornosti prisotni ob izhodišču in v času neuspeha zdravljenja. V tej analizi opažene mutacije (RAMs- resistance-associated mutations), povezane z odpornostjo na NNRTI, ki so se pojavile pri vsaj 2 neuspešnih viroloških zdravljenjih z rilpivirinom, so bile: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y in F227C. V študijah prisotnost mutacij V90I in V189I ob izhodišču ni vplivala na odziv. Med zdravljenjem z rilpivirinom je najpogostejše odkrita substitucija E138K, pogosto v kombinaciji s substitucijo M184I. V analizi podatkov po 48 tednih je imelo 31 od 62 bolnikov pomanjkljiv virološki odziv na rilpivirin sočasno z NNRTI in NRTI RAMs, od teh 31 bolnikov jih je imelo 17 kombinacijo E138K in M184I. Najpogostejše mutacije so bile enake po 48 in 96 tedenski analizi podatkov.

V združeni analizi rezistence po 96 tednih zdravljenja so opazili nižjo stopnjo virološke odpovedi v drugih 48 tednih kot v prvih 48 tednih zdravljenja. V analizi podatkov od 48. do 96. tedna je prišlo pri bolnikih, zdravljenih z rilpivirinom, do 24 (3,5%) in pri bolnikih, zdravljenih z efavirenzom do 14 (2,1%) dodatnih viroloških odpovedi. Od teh jih je bilo 9 od 24 oziroma 4 od 14 pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom < 100.000 kopij/ml.

Pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 12 do manj kot 18 let in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

V analizi rezistence po 240 tednih zdravljenja v kohorti 1 študije TMC278-C213 so pri 46,7% (7/15) preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja in genotipskimi podatki po izhodišču opazili mutacije povezane z rezistenco na rilpivirin (RAMs). Vsi preiskovanci z mutacijami, povezanimi z rezistenco na rilpivirin, so imeli tudi najmanj eno mutacijo zaradi zdravljenja z NRTI na zadnji točki po izhodišču z genotipskimi podatki.

Pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 6 do manj kot 12 let in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

V zaključni analizi odpornosti na zdravljenje v kohorti 2 študije TMC278-C213 so mutacije, povezane z odpornostjo na rilpivirin, opazili pri 83,3% (5/6) preiskovancev z genotipskimi podatki po izhodišču. Od teh sta se 2/6 pojavili v prvih 48 tednih, 4 preiskovanci z mutacijo, povezano z odpornostjo na rilpivirin, so imeli tudi najmanj eno mutacijo zaradi zdravljenja z NRTI na zadnji točki po izhodišču z genotipskimi podatki.

Pri pediatričnih bolnikih z virološko supresijo, ki so stari od 2 do manj kot 12 let

V študiji TMC278HTX2002 pri bolnikih ni prišlo do virološkega neuspeha in tudi novega pojavljanja odpornosti na zdravljenje po začetku zdravljenja niso opazili.

Na podlagi vseh dostopnih *in vitro* in *in vivo* podatkov pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil bi naslednje mutacije, povezane z odpornostjo, lahko vplivale na aktivnost rilpivirina, če so prisotne že ob izhodišču: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, in M230L. Te mutacije, povezane z odpornostjo na rilpivirin, so vodilo samo pri uporabi zdravila EDURANT pri populaciji, ki še ni prejela protiretrovirusnih zdravil. Te mutacije, povezane z odpornostjo, so določili na osnovi *in vivo* podatkov samo pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, in jih zato ne moremo uporabljati za napovedovanje aktivnosti rilpivirina pri bolnikih, ki so bili virološko neuspešni na shemah zdravljenja z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Tako kot pri drugih protiretrovirusnih zdravilih se je treba pri zdravljenju z zdravilom EDURANT ravnati po rezultatih testiranja odpornosti.

Navzkrižna rezistenca

Na NNRTI odporen virus z mutacijo na enem mestu

Izmed 67 rekombinantnih laboratorijskih sevov HIV-1 z eno mutacijo, povezano z odpornostjo na položaju za reverzno transkriptazo, povezano z odpornostjo na NNRTI, med drugim na najbolj pogosto ugotovljenih položajih K103N in Y181C, je rilpivirin deloval protivirusno na 64 (96%) sevov. Do izgube občutljivosti na rilpivirin je prišlo, če je bila prisotna samo ena izmed z odpornostjo povezanih mutacij: K101P, Y181I in Y181V. Sama substitucija K103N ni povzročila zmanjšane občutljivosti na rilpivirin, kombinacija K103N in L100I pa je vodila v 7-kratno zmanjšanje občutljivosti na rilpivirin.

Rekombinantni klinični izolati

62% od 4.786 rekombinantnih kliničnih izolatov HIV-1, ki so bili rezistentni na efavirenz in/ali nevirapin, je ohranilo občutljivost na rilpivirin (stopnja razlike občutljivosti (FC) $\leq$ biološki zgornji meji občutljivosti (BCO)).

Odrasli bolniki, okuženi s HIV-1, ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Po podatkih analize združene rezistence po 96 tednih zdravljenja iz študij faze 3 (ECHO in THRIVE) se je pri 42 od 86 preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja z rilpivirinom pokazala zaradi zdravljenja nastala rezistenca na rilpivirin (genotipska analiza). Pri teh bolnikih so opazili naslednjo fenotipsko navzkrižno rezistenco na druge NNRTI: na etravirin 32/42, na efavirenz 30/42 in na nevirapin 16/42. Pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom ≤ 100.000 kopij/ml, je 9 od 27 bolnikov z virološkim neuspehom zdravljenja z rilpivirinom pokazalo zaradi zdravljenja nastalo rezistenco na rilpivirin (genotipska analiza) z naslednjo pogostnostjo fenotipske navzkrižne rezistence: na etravirin 4/9, na efavirenz 3/9 in na nevirapin 1/9.

Vpliv na elektrokardiogram

Vpliv priporočenega odmerka 25 mg rilpivirina enkrat na dan na interval QTcF so ocenjevali v randomizirani, s placebom in aktivno (z moksifloksacinom 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji s 60 zdravimi odraslimi, in sicer s 13 meritvami v 24 urah v stanju dinamičnega ravnovesja. Zdravilo EDURANT v priporočenem odmerku 25 mg enkrat na dan nima klinično pomembnega vpliva na interval QTc.

Pri preučevanju supratrapevtskih odmerkov 75 mg rilpivirina enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan pri zdravih odraslih so bile največje razlike časovno usklajene dolžine intervala QTcF po korekciji z izhodiščno vrednostjo v primerjavi z uporabo placeba (s 95% zgornjo mejo intervala zaupanja) 10,7 (15,3) oziroma 23,3 (28,4) ms. V stanju dinamičnega ravnovesja je pri odmerkih 75 mg rilpivirina enkrat na dan oziroma 300 mg enkrat na dan prišlo do večjih vrednosti povprečne C_{max} , in sicer do približno 2,6-krat oziroma 6,7-krat višje vrednosti od povprečne C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerku 25 mg rilpivirina enkrat na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Populacija odraslih

Odrasli preiskovanci, ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Dokazi za učinkovitost rilpivirina temeljijo na analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja v dveh randomiziranih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah faze 3 TMC278-C209 (ECHO) in TMC278-C215 (THRIVE). Študiji sta imeli enako zasnovo, razlikovali sta se le po shemi osnovnega zdravljenja. Po 96 tednih zdravljenja so v analizi učinkovitosti ocenili delež bolnikov z virološkim odzivom [s potrjeno nezaznavno količino virusnega bremena (< 50 kopij RNK HIV-1/ml)] pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg rilpivirina enkrat na dan poleg osnovne sheme zdravljenja, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli efavirenz 600 mg enkrat na dan poleg osnovne sheme zdravljenja. V obeh študijah je bila učinkovitost rilpivirina podobna kot učinkovitost efavirenza, kar dokazuje, da rilpivirin ni slabši od efavirenza (dokazana je ne-inferiornost rilpivirina).

V obe študiji so vključevali bolnike, okužene s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, poleg tega pa so imeli v plazmi ≥ 5.000 kopij RNK HIV-1/ml. Pri teh bolnikih so preverili občutljivost na N(t)RTI in odsotnost mutacij, specifično povezanih z odpornostjo na NNRTI. V študiji ECHO je bila osnovna shema zdravljenja vezana na N(t)RTI dizoprosiltenofovirat in emtricitabin. V študiji THRIVE sta osnovno shemo zdravljenja sestavljala dva N(t)RTI po izboru raziskovalca: dizoprosiltenofovirat in emtricitabin ali zidovudin in lamivudin ali abakavir in lamivudin. V študiji ECHO je bila randomizacija stratificirana po količini virusnega bremena na začetnem pregledu za izbor preiskovancev (screening). V študiji THRIVE je bila randomizacija stratificirana po količini virusnega bremena na začetnem pregledu za izbor preiskovancev (screening) in po osnovni shemi zdravljenja z N(t)RTI.

V analizo so bili vključeni podatki 690 bolnikov iz študije ECHO in 678 bolnikov iz študije THRIVE, in sicer podatki bolnikov, ki so zaključili 96 tednov zdravljenja, in tistih, ki so predčasno prekinili zdravljenje.

V združeni analizi študij ECHO in THRIVE so bili demografski podatki in izhodiščne karakteristike približno enako razporejeni v obeh skupinah bolnikov: pri tistih, ki so prejeli rilpivirin in pri tistih, ki so prejeli efavirenz. V preglednici 4 so prikazani izbrani izhodiščni podatki o bolezni pri bolnikih iz skupine z rilpivirinom in iz skupine z efavirenzom.

Preglednica 4: Izhodiščni podatki o bolezni pri odraslih preiskovancih, okuženih s HIV-1 in ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, v študijah ECHO in THRIVE (združena analiza)		
	združeni podatki iz študij ECHO in THRIVE	
	rilpivirin + zdravila po osnovni shemi n=686	efavirenz + zdravila po osnovni shemi n=682
Osnovni podatki o bolezni		
srednja izhodiščna vrednost plazemske koncentracije RNK HIV-1 (obseg), log ₁₀ kopij/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
srednja izhodiščna vrednost števila celic CD4 ⁺ (obseg), x 10 ⁶ celic/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)
odstotek bolnikov s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B/C	7,3%	9,5%
Odstotek bolnikov z naslednjimi osnovnimi shemami zdravljenja:		
dizoprosiltenofovirat in emtricitabin	80,2%	80,1%
zidovudin in lamivudin	14,7%	15,1%
abakavir in lamivudin	5,1%	4,8%

BR = (angl.: background regimen) osnovna shema zdravljenja

V preglednici 5 so prikazani rezultati analize učinkovitosti po 48 in 96 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli rilpivirin, in pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz, in sicer na podlagi podatkov,

združenih iz študij ECHO in THRIVE. Stopnja odziva (potrjeno nezaznavno virusno breme < 50 HIV-1 kopij RNK HIV-1/ml) po 96 tednih zdravljenja je bila pri skupini, zdravljeni z rilpivirinom in skupini, zdravljeni z efavirenzom, primerljiva. Incidenca virološkega neuspeha zdravljenja po 96 tednih je bila večja pri skupini, zdravljeni z rilpivirinom, vendar je do večine primerov virološkega neuspeha zdravljenja prišlo v prvih 48 tednih zdravljenja. Po 96 tednih je do prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov prišlo pri večjem številu bolnikov, zdravljenih z efavirenzom, v primerjavi s skupino, zdravljeno z rilpivirinom. Do večine prekinitev je prišlo v prvih 48 tednih zdravljenja.

Preglednica 5: Virološki izid pri odraslih preiskovancih v študijah ECHO in THRIVE (združeni podatki po 48 (primarna) in 96 tednih analize zdravljenja; ITT-TLOVR*)						
	<i>Izid po 48 tednih zdravljenja</i>			<i>Izid po 96 tednih zdravljenja</i>		
	rilpivirin + zdravila po osnovni shemi n=686	efavirenz + zdravila po osnovni shemi n=682	opažena razlika (95% IZ) ±	rilpivirin + zdravila po osnovni shemi n=686	efavirenz + zdravila po osnovni shemi n=682	opažena razlika (95% IZ) ±
potrjen odziv na zdravljenje (< 50 kopij RNK virusa HIV-1/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)
brez odziva na zdravljenje						
virološki neuspeh zdravljenja [†]						
celokupno	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
smrt	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
prekinitve zdravljenja zaradi neželenega učinka	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
prekinitve zdravljenja iz drugega razloga (ne zaradi neželenega učinka) [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Odzivi po podkategorijah						
Glede na osnovno shemo NRTI						
tenofovir/emtricitabin	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
zidovudin/lamivudin	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
abakavir/lamivudin	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
Glede na začetno virusno breme (št. kopij/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)
Glede na začetno št. celic CD4 (10⁶ celic/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)
-------	--------------------	--------------------	---------------------	--------------------	--------------------	---------------------

IZ=interval zaupanja; N = število preiskovancev v posamezni zdravljeni skupini; ND = ni bilo določeno

* populacija z namenom zdravljenja (intent-to-treat, ITT) - čas do izgube virološkega odziva (time to loss of virologic response, TLOVR).

± na osnovi normalnega približka

§ preiskovanci, pri katerih je prišlo do virološkega odziva (dvakrat zaporedoma izmerjeno virusno breme < 50 kopij/ml), ki se je ohranil do konca 48./96. tedna

predvidena razlika med deleži bolnikov z odzivom (s 95% IZ) za analizo v 48. tednu: 1,6% (-2,2%; 5,3%) in za analizo v 96. tednu: -0,4% (-4,6%; 3,8%); obe vrednosti $p < 0,0001$ (ne-inferiornost z 12-odstotnim varnostnim robom), z uporabo modela logistične regresije s prilagajanjem na dejavnike za stratifikacijo in na študijo

† Virološki neuspeh zdravljenja v združeni analizi učinkovitosti: vključeni so preiskovanci, pri katerih se je bolezen poslabšala (potrjeno virusno breme ≥ 50 kopij/ml, po tem, ko so se že odzvali na zdravljenje) ali pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje (virusno breme < 50 kopij/ml ni bilo potrjeno, in so bodisi nadaljevali ali prekinili zdravljenje zaradi premajhnega učinka ali izgube učinka).

‡ Na primer zato, ker bolnika ni več možno spremljati, ker ne sodeluje ali se odloči za preklic privolitve sodelovanja v študiji.

Po rezultatih združene analize podatkov iz študij ECHO in THRIVE po 96 tednih [z ocenjeno spremembo zaradi zdravljenja (s 95% IZ): 11,3 (-6,8; 29,4)] je bila v skupini z rilpivirinom povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča +228 x 10⁶ celic/l, v skupini z efavirenzom pa +219 x 10⁶ celic/l.

Rezultati združene analize testiranja odpornosti po 96 tednih pri virološko neuspešnih bolnikih (kot je bilo določeno v protokolu) in z enakim genotipom (ob začetku zdravljenja in ob ugotovitvi neuspešnosti), so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6: Rezultati testiranja odpornosti glede na uporabljeno osnovno shemo NRTI (združeni podatki analize testiranja odpornosti iz preskušanj ECHO in THRIVE po 96 tednih)				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	vsi*
Zdravljeni z rilpivirinom				
odpornost [#] na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
odpornost na rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Zdravljeni z efavirenzom				
odpornost na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
odpornost na efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Število virološko neuspešnih bolnikov in enakim genotipom (ob začetku zdravljenja in ob ugotovitvi neuspešnosti), je bilo v skupini, ki je prejela rilpivirin 71, 11 in 4 ter 30, 10 in 2 v skupini, ki je prejela efavirenz za vsako shemo (tenofovir/emtricitabin, zidovudin/lamivudin, abakavir/lamivudin) posebej.

Odpornost je bila določena kot pojav katere koli z odpornostjo povezane mutacije ob neuspešnosti zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z rilpivirinom neuspešno in se je pri njih pojavila odpornost na rilpivirin, so večinoma opazili navzkrižno odpornost tudi na druge odobrene NNRTI (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Študija TMC278-C204 je bila randomizirana, aktivno nadzorovana študija faze 2b, v katero so bili vključeni odrasli bolniki, okuženi s HIV-1 in predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil. Študija je obsegala 2 dela: začetnemu delu, ki je bil namenjen ugotavljanju primerne odmerka in v katerem je bilo zdravljenje delno prikrito [odmerki rilpivirina so bili prikriti] in je trajal do 96 tednov, je sledil dolgotrajen odprti del študije. V odprtem delu študije, ko je bil odmerek za študije faze 3 že izbran, so vsi bolniki, ki so bili sprva randomizirani tako, da so prejeli enega od treh odmerkov rilpivirina, prejeli 25 mg rilpivirina enkrat na dan poleg zdravil po osnovni shemi. Bolniki v kontrolni skupini so v obeh delih študije prejeli efavirenz 600 mg enkrat na dan poleg zdravil po

osnovni shemi. Osnovno shemo zdravljenja sta sestavljali dve zdravili N(t)RTI po izboru raziskovalca: zidovudin in lamivudin ali dizoproksiltenofovirat in emtricitabin.

V študijo TMC278-C204 je bilo vključenih 368 odraslih bolnikov, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, poleg tega pa so imeli v plazmi koncentracijo RNK HIV-1 ≥ 5.000 kopij/ml, predhodno so največ 2 tedna prejeli zdravila z N(t)RTI ali z zaviralci proteaze, predhodno niso uporabljali NNRTI in so bili pregledani glede občutljivosti na N(t)RTI in na odsotnosti mutacij, specifično povezanih z odpornostjo na NNRT.

Po 96 tednih je bil v skupini bolnikov, ki so prejeli 25 mg rilpivirina (N=93), delež bolnikov z < 50 kopij RNK HIV-1/ml 76% v primerjavi z 71% bolnikov, ki so prejeli efavirenz (N=89). Pri bolnikih, ki so prejeli 25 mg rilpivirina, se je število celic CD4⁺ v povprečju zvečalo za 146×10^6 celic/l od izhodiščne vrednosti, pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz pa v povprečju za 160×10^6 celic/l.

Med bolniki z odzivom po 96 tednih zdravljenja z rilpivirinom je pri 74% virusno breme ostalo nezaznavno (< 50 kopij RNK HIV-1/ml) tudi po 240 tednih v primerjavi z 81% bolnikov, ki so prejeli efavirenz. V analizi podatkov po 240 tednih se niso pojavila nobena vprašanja glede varnosti zdravila.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 12 do manj kot 18 let in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost zdravljenja s 25 mg rilpivirina enkrat na dan, v kombinaciji z BR po izboru raziskovalca, ki je vsebovala 2 NRTI, so ocenili v kohorti 1 študije TMC278-C213, odprte študije faze 2 z eno preiskovano skupino, pri zdravljenju mladostnikov, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in s telesno maso najmanj 32 kg. V analizo je bilo vključenih 36 bolnikov, ki so zaključili vsaj 48 tednov zdravljenja ali so z zdravljenjem zaključili prej.

36 preiskovancev je imelo mediano starost 14,5 let (od 12 do 17 let), 55,6% je bilo žensk, 88,9% črncev in 11,1% preiskovancev je bilo azijskega porekla. Srednja izhodiščna vrednost koncentracije HIV-1 RNK je bila 4,8 log₁₀ kopij/ml in srednja izhodiščna vrednost števila celic CD4⁺ 414×10^6 celic/l (razpon: 25 do 983×10^6 celic/l).

V preglednici 7 so povzeti rezultati virološkega odziva za kohorto 1 po 48. in 240. tednih študije TMC278-C213. Šest preiskovancev je zaradi virološkega neuspeha zdravljenje prekinilo do 48. tedna, 3 preiskovanci pa po 48. tednu. En preiskovanec je po 48 tednih zdravljenja prekinil zaradi neželenega učinka, po analizi podatkov po 240. tednu pa zdravljenja zaradi neželenega učinka ni prekinil noben dodaten preiskovanec.

Preglednica 7: Virološki izid pri mladostnikih v kohorti 1 študije TMC278-C213 – analiza podatkov po 48. in 240 tednih; ITT-TLOVR*		
	48. teden n=36	240. teden n=32
Potrjen odziv na zdravljenje (< 50 kopij RNK virusa HIV-1/ml) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤ 100.000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
> 100.000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Brez odziva na zdravljenje		
virološki neuspeh zdravljenja [±]		
celokupno	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)
Povprečno povečanje št. celic CD4+	201,2 x 10 ⁶ celic/l	113,6 x 10 ⁶ celic/l

ⁿ = število preiskovancev v posamezni zdravljeni skupini

* populacija z namenom zdravljenja – čas do izgube virološkega odziva.

§ Preiskovanci, pri katerih je prišlo do virološkega odziva (dvakrat zaporedoma izmerjeno virusno breme < 50 kopij/ml), ki se je ohranil do 48. in 240. tedna.

± Virološki neuspeh zdravljenja v analizi učinkovitosti: vključeni so preiskovanci, pri katerih se je bolezen ponovila (potrjeno virusno breme ≥ 50 kopij/ml, po tem, ko so se že odzvali na zdravljenje) ali pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje (virusno breme < 50 kopij/ml ni bilo potrjeno in so bodisi nadaljevali ali prekinili zdravljenje zaradi premajhnega učinka ali izgube učinka).

Pediatrični bolniki, stari od 6 do manj kot 12 let, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil
Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost rilpivirina z odmerjanjem glede na telesno maso 12,5 mg, 15 mg ali 25 mg enkrat na dan v kombinaciji z BR po izboru raziskovalca, ki je vsebovala 2 NRTI, so ocenili v kohorti 2 študije TMC278-C213, odprte študije faze 2 z eno preiskovano skupino, pri pediatričnih preiskovancih, ki so bili okuženi s HIV-1 in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so bili stari od 6 do manj kot 12 let in so imeli telesno maso najmanj 17 kg. V analizo po 48 tednih so vključili podatke 18 preiskovancev, 17 preiskovancev (94,4%) je zaključilo 48-tedensko zdravljenje, 1 preiskovanec (5,6%) je sodelovanje v študiji predčasno prekinil, ker je dosegel virološki cilj. Mediana starost 18 preiskovancev je bila 9,0 let (od 6 do 11 let) in mediana telesne mase ob izhodišču 25 kg (od 17 do 51 kg). 88,9% je bilo črncev in 38,9% jih je bilo ženskega spola. Mediana izhodiščnega virusnega bremena v plazmi je bila 55.400 kopij/ml (od 567 do 149.000 kopij/ml), mediano izhodiščno absolutno število celic CD4+ je bilo 432,5 × 10⁶ celic/l (od 12 do 2068 × 10⁶ celic/l).

Število preiskovancev z virusnim bremenom <50 kopij HIV-1 RNK/ml v 48. tednu je bilo 13/18 (72,2%), 3/18 preiskovancev (16,7%) je imelo breme ≥50 kopij HIV-1 RNK/ml v 48. tednu. Za dva preiskovanca ni bilo podatkov o njunem virusnem bremenu v 48. tednu, čeprav sta nadaljevala sodelovanje v študiji. Virusno breme obeh preiskovancev po 48. tednu je bilo <50 kopij/ml. Mediano povečanje števila celic CD4+ od izhodišča do 48. tedna je bilo 220 × 10⁶ celic/l (od -520 do 635 × 10⁶ celic/l).

Pediatrični bolniki z virološko supresijo (stari od 2 do manj kot 12 let)

Farmakokinetiko, varnost, prenosljivost in učinkovitost rilpivirina z odmerjanjem glede na telesno maso 12,5 mg, 15 mg ali 25 mg v kombinaciji z BR po izboru raziskovalca so ocenili v študiji TMC278HTX2002, odprti študiji faze 2 z eno preiskovano skupino, pri pediatričnih preiskovancih z virološko supresijo, ki so bili okuženi s HIV-1, so bili stari od 2 do manj kot 12 let in so imeli telesno maso najmanj 10 kg. Vsi preiskovanci so zaključili 48-tedensko zdravljenje.

Mediana starost 26 preiskovancev je bila 9,9 let, 61,5% jih je bilo moškega spola, 50% je bilo črncev, 26,9% jih je bilo azijskega porekla in 23,1% belcev. Mediana telesne mase ob izhodišču je bila 28,1 kg (od 16 do 60 kg). Izhodiščno HIV-1 virusno breme v plazmi je bilo nezaznavno (<50 kopij/ml) pri 25 preiskovancih (96,2%), 1 preiskovanec (3,8%) je imel izhodiščno virusno breme v plazmi ≥50 kopij/ml (125 kopij/ml). Mediano izhodiščno absolutno število celic CD4+ je bilo 881,5 × 10⁶ celic/l (od 458 do 1327 × 10⁶ celic/l).

Vseh 26 preiskovancev, ki so prejeli rilpivirin (v kombinaciji z BR), je bilo v 48. tednu virološko suprimiranih (virusno breme v plazmi <50 kopij/ml). Mediana sprememba števila celic CD4+ od izhodišča do 48. tedna je bila -27,5 × 10⁶ celic/l (od -275 do 279 × 10⁶ celic/l).

Nosečnost

Rilpivirin v kombinaciji z osnovno shemo zdravljenja so ocenjevali v klinični študiji pri 19 nosečnicah med drugim in tretjim trimesečjem in po porodu. Farmakokinetični podatki kažejo, da je bila celokupna izpostavljenost (AUC) rilpivirinu kot delu protiretrovirusnega zdravljenja približno 30%

manjša med nosečnostjo kot po porodu (6-12 tednov). Virološki odziv se je v študiji v glavnem ohranil ves čas zdravljenja: med 12 preiskovankami, ki so študijo zaključile, se jih je 10 odzvalo na zdravljenje ob koncu študije, pri drugih 2 preiskovankah so opazili povečano virusno breme samo po porodu, pri vsaj eni preiskovanki zaradi suma na neustrezno adherenco. Pri nobenem od 10 novorojencev preiskovank, ki so zdravljenje v študiji zaključile in za katere je bil znan status HIV, ni prišlo do prenosa virusa z matere na otroka. Rilpivirin je bil med nosečnostjo in po porodu dobro prenosljiv. Novih izsledkov o varnosti v primerjavi z znanim varnostnim profilom rilpivirina pri odraslih, okuženih s HIV-1, ni bilo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti rilpivirina so ocenjevali pri zdravih odraslih osebah in pri bolnikih, okuženih s HIV-1 z virološko supresijo, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so bili stari ≥ 6 let in so imeli telesno maso ≥ 16 kg. Izpostavljenost rilpivirinu je bila pri bolnikih, okuženih s HIV-1, večinoma manjša kot pri zdravih osebah.

Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju doseže rilpivirin najvišjo koncentracijo v plazmi večinoma po 4-5 urah. Absolutna biološka uporabnost zdravila EDURANT ni znana.

Vpliv hrane na absorpcijo zdravila

Izpostavljenost rilpivirinu je bila za približno 40% manjša pri odmerjanju zdravila EDURANT na tešče v primerjavi z zaužitjem zdravila skupaj z obrokom z normalno kalorično vrednostjo (533 kcal) ali z obrokom z visoko kalorično vrednostjo in z visoko vsebnostjo maščob (928 kcal). Pri zaužitju zdravila EDURANT samo s hranljivo pijačo z visoko vsebnostjo proteinov je izpostavljenost za 50% manjša kot pri zaužitju zdravila skupaj z obrokom. Za optimalno absorpcijo je treba zdravilo EDURANT zaužiti skupaj z obrokom.

Pri odmerjanju 2,5-miligramskih tablet, razpuščenih v vodi, na tešče ali po zaužitju jogurta je prišlo do 31% oziroma 28% manjše izpostavljenosti kot pri odmerjanju po obroku z normalno kalorično vrednostjo (533 kcal). Pri uživanju zdravila EDURANT na tešče ali samo s hranljivo pijačo ali jogurtom lahko pride do nižje koncentracije rilpivirina v plazmi, kar bi lahko zmanjšalo terapevtski učinek zdravila EDURANT (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Rilpivirin se *in vitro* v približno 99,7% veže na proteine v plazmi, predvsem na albumine. Porazdelitve rilpivirina v druge razdelke izven plazme (na primer v cerebrospinalno tekočino ali v izločke genitalnega trakta) pri ljudeh niso ovrednotili.

Biotransformacija

Poskusi *in vitro* kažejo, da se rilpivirin presnavlja predvsem z oksidativnim metabolizmom, ki ga posreduje sistem citokroma P450 (CYP) 3A.

Izločanje

Končni razpolovni čas rilpivirina je približno 45 ur. Po peroralnem odmerjanju enkratnega odmerka s ^{14}C označenega rilpivirina je približno 85% radioaktivnosti mogoče presteči v blatu, 6,1% pa v urinu. Nespremenjeni rilpivirin v blatu predstavlja povprečno 25% danega odmerka, v urinu pa so nespremenjeni rilpivirin našli le v sledovih ($< 1\%$ odmerka).

Dodatni podatki o posebnih skupinah bolnikov

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, okuženih s HIV-1, ki so bili virološko suprimirani ali še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, so bili stari od 6 do manj kot 18 let in so imeli telesno maso najmanj 16 kg, rilpivirin pa so prejeli po priporočenem odmernem režimu glede na telesno maso, so bile vrednosti farmakokinetičnih parametrov rilpivirina podobne ali višje (npr. AUC je za 39% večja po podatkih farmakokinetičnega modeliranja) kot pri odraslih bolnikih, ki so okuženi s HIV-1 in še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil.

Farmakokinetičnih lastnosti rilpivirina pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 6 let ali s telesno maso manj kot 16 kg, niso formalno ovrednotili pri bolnikih.

Spol

Med moškimi in ženskami niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki rilpivirina.

Rasna pripadnost

Rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HIV, kažejo, da rasna pripadnost nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost rilpivirinu.

Okvara jeter

Rilpivirin se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. V študiji, v kateri so primerjali 8 bolnikov z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) z 8 ustreznimi kontrolnimi bolniki in 8 bolnikov z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) z 8 ustreznimi kontrolnimi bolniki, je bila izpostavljenost rilpivirinu po večkratnem odmerjanju za 47% večja pri bolnikih z blago okvaro jeter in za 5% večja pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Možnosti, da je izpostavljenost farmakološko aktivnemu nevezanemu rilpivirinu pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro znatno povečana, ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerkov ni priporočljivo, priporočljiva pa je previdnost. Uporabe zdravila EDURANT pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) niso preučevali, zato zdravila EDURANT ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali z virusom hepatitisa C

Rezultati analize populacijske farmakokinetike kažejo, da sočasna okužba z virusom hepatitisa B in/ali C nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost rilpivirinu.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično insuficienco niso preučevali farmakokinetike rilpivirina. Izločanje rilpivirina skozi ledvice je zanemarljivo. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri uporabi zdravila EDURANT pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno odpovedjo ledvic je potrebna previdnost, saj lahko zaradi sprememb absorpcije, porazdelitve in/ali presnove, ki so posledica ledvične disfunkcije, pride do zvišanja koncentracije zdravila v plazmi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma s končno odpovedjo ledvic je mogoče uporabiti zdravilo EDURANT v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A samo v primeru, da koristi presegajo tveganja. Ker se rilpivirin v velikem obsegu veže na proteine v plazmi, ga v večji meri skorajda ni mogoče odstraniti s hemodializo ali s peritonealno dializo (glejte poglavje 4.2).

Nosečnost in obdobje po porodu

Izpostavljenost celokupnemu rilpivirinu po vnosu 25 mg rilpivirina na dan kot delu protiretrovirusnega zdravljenja je bila manjša med nosečnostjo (podobno v drugem in tretjem trimesečju) kot v obdobju po porodu (glejte preglednico 8). Farmakokinetični parametri za nevezani (aktivni) rilpivirin so bili med nosečnostjo v primerjavi z obdobjem po porodu manj zmanjšani kot za celokupni rilpivirin.

Pri ženskah, ki so med drugim trimesečjem nosečnosti prejemale 25 mg rilpivirina na dan kot del protiretrovirusnega zdravljenja, so bile povprečne intraindividualne vrednosti C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} za celokupni rilpivirin za 21%, 29% in 35% manjše kot v obdobju po porodu. Med tretjim trimesečjem

nosečnosti pa so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} za celokupni rilpivirin za 20%, 31% in 42% manjše v primerjavi z obdobjem po porodu.

Preglednica 8: Rezultati farmakokinetike celokupnega rilpivirina po uporabi 25 mg rilpivirina enkrat na dan, kot del protiretrovirusnega zdravljenja med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu			
farmakokinetika celokupnega rilpivirina (povprečna vrednost $\pm$ SD, t_{max} : mediana [razpon])	obdobje po porodu (6-12 tednov) (n=11)	drugo trimesečje nosečnosti (n=15)	tretje trimesečje nosečnosti (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
C_{max} , ng/ml	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost večkratnih odmerkov

Pri glodalcih so opazili toksičnost za jetra, ki je bila povezana z indukcijo jetrnih encimov. Pri psih so opazili holestazi podobne učinke.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja

V študijah na živalih ni bilo nobenih znakov za pomembno toksično delovanje na zarodek oziroma plod ali za vpliv na sposobnost razmnoževanja. Rilpivirin ni deloval teratogeno na podgane in kunce. Izpostavljenosti (na podlagi AUC), pri katerih niso opazili nobenega vpliva na zarodek oziroma plod (No Observed Adverse Effects Levels, NOAEL), so bile pri podganah 15-krat, pri kuncih pa 70-krat večje od izpostavljenosti pri ljudeh (starih najmanj 12 let) po odmerjanju priporočenega odmerka.

Karcinogeneza in mutageneza

Kancerogeni vpliv rilpivirina so ocenjevali na miših in podganah, ki so jim zdravilo dajali do 104 tedne z oralno gavažo. Pri najmanjših odmerkih, ki so jih preizkušali v študijah kancerogenosti, je bila sistemska izpostavljenost rilpivirinu (na podlagi AUC) več kot 12-kratnik (pri miših) in več kot 1,4-kratnik (pri podganah) pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerjanju. Pri podganah zdravilo ni povzročilo razvoja neoplazem. Pri miših je rilpivirin povzročal hepatocelularne neoplazme tako pri samcih kot pri samicah. Hepatocelularne spremembe, ki so jih opazili pri miših, so lahko specifične za glodalce.

Rezultati rilpivirina pri *in vitro* Amesovem testu povratnih mutacij in pri *in vitro* testu mišjega limfoma (testu klastogenosti) so bili negativni tako v prisotnosti sistema aktivacije presnove kot brez njega. Rilpivirin ni induciral kromosomskih okvar pri *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

premrežen natrijev karmelozat (E468)
laktoza monohidrat
manitol (E421)
mikrokristalna celuloza (E460)
polisorbat 20
povidon K30 (E1201)
natrijev lavrilsulfat (E 487)
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij-aluminij perforiran, za otroke varen deljivi pretisni omot s s posameznimi odmerki, s sušilnim sredstvom v notranji plasti in aluminijeve/papirnate prekrivne folije, ki jo je mogoče odlepiti. En pretisni omot vsebuje 10 disperzibilnih tablet. Ena škatla vsebuje 90 disperzibilnih tablet (90 x 1).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/736/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. november 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 22. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom. (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete
rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg rilpivirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/736/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

edurant 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]
SN: {številka} [serijska številka]
NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VSEBNIKU****1. IME ZDRAVILA**

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete
rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg rilpivirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/736/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINIŠKATLA 2,5 mg**1. IME ZDRAVILA**

EDURANT 2,5 mg disperzibilne tablete
rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 2,5 mg rilpivirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 x 1 disperzibilna tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tableto razpustite v vodi.
Tablete ne žvečite.
Tablete ne pogoltnite cele.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/736/002

13. ŠTEVILKA SERIJE <, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

edurant 2,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila} [koda zdravila]
SN {števila} [serijska številka]
NN {števila} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 2,5 mg

1. IME ZDRAVILA

EDURANT 2,5 mg disperzibilne tablete
rilpivirin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete rilpivirin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo EDURANT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EDURANT
3. Kako jemati zdravilo EDURANT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EDURANT
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo EDURANT in za kaj ga uporabljamo

EDURANT vsebuje rilpivirin, ki ga uporabljamo za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV - Human Immunodeficiency Virus). Spada v skupino zdravil, ki jih uporabljamo pri okužbi s HIV in se imenujejo nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors). Zdravilo EDURANT deluje tako, da zmanjša količino virusa HIV v telesu.

Zdravilo EDURANT se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV za zdravljenje:

- odraslih, mladostnikov in otrok s telesno maso najmanj 25 kg, okuženih s HIV.

Zdravnik vam bo pojasnil, katera kombinacija zdravil je za vas najboljša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EDURANT

Ne jemljite zdravila EDURANT

- če ste alergični na rilpivirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno poglavju 6).

Zdravila **EDURANT ne smete jemati skupaj z naslednjimi zdravili**, ker le-ta lahko vplivajo na delovanje zdravila EDURANT ali drugih zdravil:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila, ki jih uporabljamo pri epilepsiji in preprečujejo napade krčev),
- rifampicin, rifapentin (zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb kot je tuberkuloza),
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (zaviralci protonske črpalke; zdravila za preprečevanje in zdravljenje želodčne razjede, zgage ali refluksa).
- deksametazon (kortikosteroid, ki ga uporabljamo pri raznih boleznih, na primer pri vnetjih in alergijskih reakcijah; kadar ga jemljete v obliki tablet ali kapsul ali si ga odmerjate v obliki injekcij, razen če ste vzeli en sam odmerek zdravila),
- pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (zeliščno zdravilo, ki ga uporabljamo pri depresiji).

Če jemljete katerokoli izmed naštetih zdravil, se z zdravnikom pogovorite o možnosti zamenjave zdravila.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila EDURANT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo EDURANT okužbe s HIV ne pozdravi dokončno. Zdravilo sodeluje pri zmanjševanju količine virusa v krvi.

Zdravilo EDURANT je uporabljalo le malo bolnikov, ki so bili stari 65 let ali več. Če spadate v to starostno skupino, se o uporabi zdravila EDURANT pogovorite z zdravnikom.

Zagotovo se pogovorite z zdravnikom

Premislite, ali imate oziroma ste opazili katero od spodaj navedenih težav oziroma sprememb in o tem obvestite svojega zdravnika.

- Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli **težave z jetri**, med drugim hepatitis B in/ali C in/ali **težave z ledvicami**. Zdravnik bo morda ovrednotil, kako hudo bolezen jeter ali ledvic imate, preden se bo odločil, ali lahko jemljete zdravilo EDURANT ali ne.
- Takoj obvestite zdravnika, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (na primer vročino, mraženje, potenje). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, ki so imeli oportunistično okužbo kdaj prej, se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo simptomi in znaki vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Domnevajo, da do tovrstnih simptomov pride zaradi hitrega izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se spopade z okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov.
- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, do katerega pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.
- Zdravniku povejte, če jemljete katerokoli zdravilo, ki lahko povzroči življenjsko nevarne motnje srčnega ritma (torsade de pointes)

Otroci

Zdravilo EDURANT ni primerno za otroke, mlajše od 2 let ali s telesno maso manj kot 14 kg, saj uporabe zdravila pri tej populaciji niso ocenjevali.

Druga zdravila in zdravilo EDURANT

Zdravilo EDURANT morate jemati skupaj z drugimi zdravili za okužbo s HIV. Zdravnik vam bo povedal, katera zdravila za okužbo s HIV je mogoče kombinirati z zdravilom EDURANT. Skupaj se bosta odločila, katera kombinacija je za vas najprimernejša. Skrbno upoštevajte zdravnikova navodila.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na koncentracijo zdravila EDURANT v krvi, če jih jemljete sočasno z zdravilom EDURANT.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila EDURANT ni priporočljivo kombinirati z drugimi nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI), kot so delavirdin, efavirenz, etravirin in nevirapin.

Jemanje zdravila EDURANT lahko vpliva na druga zdravila ali pa druga zdravila vplivajo na zdravilo EDURANT, če jih jemljete sočasno. Povejte zdravniku, če jemljete:

- rifabutin (zdravilo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb). Če sočasno jemljete to zdravilo in zdravilo EDURANT, skrbno preberite kako jemati zdravilo EDURANT, opisano v poglavju 3 "Navodila za pravilno uporabo pri odraslih in mladostnikih (starih od 12 do manj kot 18 let)".

- klaritromicin, eritromicin (antibiotiki)
- cimetidin, famotidin, nizatidin ali ranitidin (antagonisti histaminskih receptorjev H₂, ki jih uporabljamo pri zdravljenju razjed v želodcu ali črevesju ali za lajšanje zgage zaradi kislega refluksa). Če jemljete navedena zdravila, si natančno preberite, kako jih je treba jemati v poglavju 3 “Navodila za pravilno uporabo pri odraslih in mladostnikih (starih od 12 do manj kot 18 let)”
- antacide (zdravila, ki jih uporabljamo pri kislinsko pogojenih boleznih želodca in vključujejo na primer aluminijev/magnezijev hidroksid in kalcijev karbonat). Če jemljete navedena zdravila, si natančno preberite, kako jih je treba jemati v poglavju 3 “Navodila za pravilno uporabo pri odraslih in mladostnikih (starih od 12 do manj kot 18 let)”
- metadon (uporablja se za zdravljenje odtegnitvenega sindroma in odvisnosti od narkotikov)
- dabigatran eteksilat (antikoagulant).

Povejte zdravniku, če jemljete katero od zgoraj naštetih zdravil.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali načrtujete zanositev, takoj povejte zdravniku. Nosečnice se morajo pred uporabo zdravila EDURANT posvetovati z zdravnikom.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom EDURANT se pri nekaterih bolnikih lahko pojavi utrujenost, omotica ali zaspanost. Če ste med jemanjem zdravila EDURANT utrujeni, omotični ali zaspani ne upravljajte vozil ali strojev.

Zdravilo EDURANT vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo EDURANT vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

3. Kako jemati zdravilo EDURANT

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Navodila za pravilno uporabo pri odraslih, mladostnikih in otrocih (s telesno maso najmanj 25 kg)

Zdravilo EDURANT je na voljo tudi v obliki disperzibilnih tablet za pediatrične bolnike, stare od 2 do manj kot 18 let, ki imajo telesno maso najmanj 14 kg in manj kot 25 kg (**glejte ločena navodila za uporabo**). Filmsko obložene tablete niso isto kot disperzibilne tablete. 25-miligramske filmsko obložene tablete ni mogoče nadomestiti z desetimi 2,5-miligramskimi disperzibilnimi tabletami.

Priporočeni odmerek zdravila EDURANT je ena tableta enkrat na dan.

Zdravilo EDURANT **je treba vzeti skupaj z obrokom**. Obrok je pomemben, da učinkovina v telesu lahko doseže pravo koncentracijo. Samo hranljiv napitek (na primer proteinski napitek) ne nadomesti obroka.

Posebna pozornost je potrebna v štirih primerih:

1. **Če jemljete rifabutin** (zdravilo za zdravljenje nekaterih bakterijskih okužb), vzemite dve tableti zdravila EDURANT enkrat na dan. Ko prenehate jemati rifabutin, vzemite eno tableto zdravila EDURANT enkrat na dan. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
2. **Če jemljete katerega od antacidov** (zdravila, ki jih uporabljamo pri kislinsko pogojenih boleznih želodca, mednje sodijo na primer aluminijev/magnezijev hidroksid in kalcijev karbonat). Antacid vzemite najmanj 2 uri pred zaužitjem zdravila EDURANT ali pa najmanj 4 ure po zaužitju zdravila EDURANT (glejte poglavje 2 "Druga zdravilo in zdravilo EDURANT").
3. **Če jemljete antagonist histaminskih receptorjev H_2** (zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju razjed v želodcu ali črevesju ali za lajšanje zgage zaradi kislega refluksa, mednje sodijo cimetidin, famotidin, nizatidin in ranitidin). Antagonist histaminskih receptorjev H_2 vzemite najmanj 12 ur pred zaužitjem zdravila EDURANT ali pa najmanj 4 ure po zaužitju zdravila EDURANT (glejte poglavje 2 "Druga zdravilo in zdravilo EDURANT"). Antagonistov histaminskih receptorjev H_2 ne bi smeli odmerjati dvakrat na dan. Z zdravnikom se pogovorite o drugačnem razporedu odmerjanja.
4. **Če jemljete didanozin** (zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV), prilagajanje odmerkov ni potrebno. Didanozin morate vzeti na prazen želodec, najmanj dve uri pred ali najmanj štiri ure po tem, ko ste vzeli zdravilo EDURANT (ki se jemlje z obrokom).

Odstranjevanje za otroke varne zaporce



Vsebnik je zaprt z za otroke varno zaporko. Vsebnik lahko odprete tako, da navojno zaporko pritisnete navzdol in jo hkrati zavrtite v nasprotni smeri urinega kazalca.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila EDURANT, kot bi smeli

Takoj obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. V primeru prevelikega odmerka se lahko pojavi glavobol, slabost, omotica in/ali nenormalne sanje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo EDURANT

Če to opazite **v 12 urah od takrat, ko običajno vzamete zdravilo EDURANT**, morate tableto vzeti čimprej. Tableto zdravila EDURANT je treba vzeti skupaj z obrokom. Naslednji odmerek nato vzemite po običajnem razporedu. Če se na pozabljeni odmerek spomnite **po več kot 12 urah**, izpustite ta odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če bruhate manj kot 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo EDURANT, vzemite še eno tableto z obrokom. Če bruhate več kot 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo EDURANT, pred vašim običajnim naslednjim odmerkom, ni potrebno vzeti še ene tablete.

Če ste negotovi kako ukrepati, če izpustite odmerek ali če bruhate, se obrnite na svojega zdravnika.

Ne prenehajte jemati zdravila EDURANT

Jemanje zdravil proti HIV, ne pozdravi okužbe s HIV. Ne prenehajte jemati zdravila EDURANT, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati niti zdravila EDURANT niti katerega od drugih zdravil proti okužbi s HIV. Če bi zdravljenje prekinili, bi zvečali možnost, da virus postane odporen na zdravila. Najprej se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (**lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov**):

- glavobol
- slabost (navzea)
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- spremembe rezultatov jetrnega testa (transaminaze)
- zvečana koncentracija holesterola in amilaze trebušne slinavke v krvi

Pogosti (**lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov**):

- nenormalne sanje
- izpuščaj
- bolečine v trebuhu
- depresija
- utrujenost
- bruhanje
- zaspanost
- zmanjšan apetit
- motnje spanja
- neprijeten občutek v želodcu
- depresivno razpoloženje
- suha usta
- zmanjšano število belih krvničk in/ali trombocitov, zmanjšana koncentracija hemoglobina v krvi, zvečana koncentracija trigliceridov, lipaze in/ali bilirubina v krvi

Občasni (**lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov**):

- znaki ali simptomi vnetja ali okužbe, na primer vročina, mrazenje, potenje (vnetni sindrom imunske rekonstitucije)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila EDURANT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vsebniku poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo EDURANT

- Učinkovina je rilpivirin v obliki rilpivirinijevega klorida. Ena tableta zdravila EDURANT vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg rilpivirina.

- Druge sestavine zdravila v sredici filmsko obložene tablete so laktoza monohidrat, premrežen natrijev karmelozat (E468), povidon K30 (E1201), polisorbat 20, silicificirana mikrokristalna celuloza (E460) in magnezijev stearat (E470b). Filmska obloga vsebuje laktozo monohidrat, hipromelozo 2910 6 mPa.s (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 3000 in triacetin (E1518).

Izgled zdravila EDURANT in vsebina pakiranja

Bela do umazano bela okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjenima oznakama "TMC" na eni strani in "25" na drugi.

Vsebnik z za otroke varno zaporko s 30 filmsko obloženimi tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

EDURANT 2,5 mg disperzibilne tablete rilpivirin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam (oziroma vašemu otroku) osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim (oziroma znakom bolezni vašega otroka).
- Če vi (ali vaš otrok) opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Informacije v tem navodilu za uporabo so namenjene vam ali vašemu otroku, vendar nadaljnje besedilo vsebuje samo obliko, ki se nanaša na "vas".

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo EDURANT in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EDURANT
3. Kako jemati zdravilo EDURANT
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EDURANT
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo EDURANT in za kaj ga uporabljamo

EDURANT vsebuje rilpivirin, ki ga uporabljamo za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV - Human Immunodeficiency Virus). Spada v skupino zdravil, ki jih uporabljamo pri okužbi s HIV in se imenujejo nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors). Zdravilo EDURANT deluje tako, da zmanjša količino virusa HIV v telesu.

Zdravilo EDURANT se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV za zdravljenje: otrok in mladostnikov, ki so stari od 2 do manj kot 18 let, imajo telesno maso najmanj 14 kg in manj kot 25 kg ter so okuženi s HIV.

Zdravnik vam bo pojasnil, katera kombinacija zdravil je za vas najboljša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EDURANT

Ne jemljite zdravila EDURANT, če ste alergični na rilpivirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno poglavju 6).

Zdravila EDURANT ne smete jemati skupaj z naslednjimi zdravili, ker le-ta lahko vplivajo na delovanje zdravila EDURANT ali drugih zdravil:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin (zdravila, ki jih uporabljamo pri epilepsiji in preprečujejo napade krčev)
- rifampicin, rifapentin (zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb kot je tuberkuloza)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (zaviralci protonske črpalke; zdravila za preprečevanje in zdravljenje želodčne razjede, zgage ali refluksa)
- deksametazon (kortikosteroid, ki ga uporabljamo pri raznih boleznih, na primer pri vnetjih in alergijskih reakcijah); kadar ga jemljete v obliki tablet ali kapsul ali si ga odmerjate v obliki injekcij, razen če ste vzeli en sam odmerek zdravila

- pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (zeliščno zdravilo, ki ga uporabljamo pri depresiji).

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, ne smete jemati zdravila EDURANT. Če ste v dvomu, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo EDURANT. Pri zdravniku se pozanimajte, katera druga zdravila so lahko primerna namesto zgoraj naštetih.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila EDURANT se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo EDURANT okužbe s HIV ne pozdravi dokončno. Zdravilo sodeluje pri zmanjševanju količine virusa v krvi.

Zagotovo se pogovorite z zdravnikom

Premislite, ali imate oziroma ste opazili katero od spodaj navedenih težav oziroma sprememb in o tem obvestite svojega zdravnika.

- Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli **težave z jetri**, med drugim hepatitis B in/ali C, in/ali **težave z ledvicami**. Zdravnik bo morda ovrednotil, kako hudo bolezen jeter ali ledvic imate, preden se bo odločil, ali lahko jemljete zdravilo EDURANT ali ne.
- Takoj obvestite zdravnika, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (na primer vročino, mraženje, potenje). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, ki so imeli oportunistično okužbo kdaj prej, se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo simptomi in znaki vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Domnevajo, da do tovrstnih simptomov pride zaradi hitrega izboljšanja imunskega odziva telesa, ki telesu omogoča, da se spopade z okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov.
- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, do katerega pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.
- Zdravniku povejte, če jemljete katerokoli zdravilo, ki lahko povzroči življenjsko nevarne motnje srčnega ritma (torsade de pointes).

Otroci

Zdravilo EDURANT ni primerno za otroke, mlajše od 2 let ali s telesno maso manj kot 14 kg, saj uporabe zdravila pri tej populaciji niso ocenjevali.

Druga zdravila in zdravilo EDURANT

Zdravilo EDURANT morate jemati skupaj z drugimi zdravili za okužbo s HIV. Zdravnik vam bo povedal, katera zdravila za okužbo s HIV je mogoče kombinirati z zdravilom EDURANT. Skupaj se bosta odločila, katera kombinacija je za vas najprimernejša. Skrbno upoštevajte zdravnikova navodila.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na koncentracijo zdravila EDURANT v krvi, če jih jemljete sočasno z zdravilom EDURANT.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila EDURANT ni priporočljivo kombinirati z drugimi nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI), kot so delavirdin, efavirenz, etravirin in nevirapin.

Jemanje zdravila EDURANT lahko vpliva na druga zdravila ali pa druga zdravila vplivajo na zdravilo EDURANT, če jih jemljete sočasno. Povejte zdravniku, če jemljete:

- antibiotike, kot sta klaritromicin in eritromicin
- cimetidin, famotidin, nizatidin ali ranitidin (antagonisti histaminskih receptorjev H₂, ki jih uporabljamo pri zdravljenju razjed v želodcu ali črevesju ali za lajšanje zgage zaradi kislega

- refluksa). Če jemljete navedena zdravila, si natančno preberite, kako jih je treba jemati v poglavju 3,
- antacide (zdravila, ki jih uporabljamo pri kislinsko pogojenih boleznih želodca in vključujejo na primer aluminijev/magnezijev hidroksid in kalcijev karbonat). Če jemljete navedena zdravila, si natančno preberite, kako jih je treba jemati v poglavju 3.
 - metadon (uporablja se za zdravljenje odtegnitvenega sindroma in odvisnosti od narkotikov)
 - dabigatran eteksilat (antikoagulant)
- Povejte zdravniku, če jemljete katero od zgoraj naštetih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali načrtujete zanositev, takoj povejte zdravniku. Nosečnice se morajo pred uporabo zdravila EDURANT posvetovati z zdravnikom.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom EDURANT se pri nekaterih bolnikih lahko pojavi utrujenost, omotica ali zaspanost.

- Če ste med jemanjem zdravila EDURANT utrujeni, omotični ali zaspani, ne upravljajte vozil ali strojev.

Zdravilo EDURANT vsebuje laktozo in natrij

To zdravilo vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo EDURANT

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, koliko disperzibilnih tablet EDURANT morate jemati. **Disperzibilne tablete EDURANT je treba razpustiti v vodi in zaužiti skupaj z obrokom.**

- Zdravilo EDURANT je na voljo tudi v obliki filmsko obloženih tablet za pediatrične in odrasle bolnike, ki imajo telesno maso najmanj 25 kg (glejte ločena navodila za uporabo). Filmsko obložene tablete niso isto kot disperzibilne tablete. 25-miligramske filmsko obložene tablete ni mogoče nadomestiti z desetimi 2,5-miligramskimi disperzibilnimi tabletami.

Navodilo za uporabo

Disperzibilne tablete EDURANT **je treba vzeti skupaj z obrokom**. Obrok je pomemben, da učinkovina v telesu lahko doseže pravo koncentracijo. Samo hranljiv napitek (na primer proteinski napitek) ali jogurt ne nadomesti obroka.

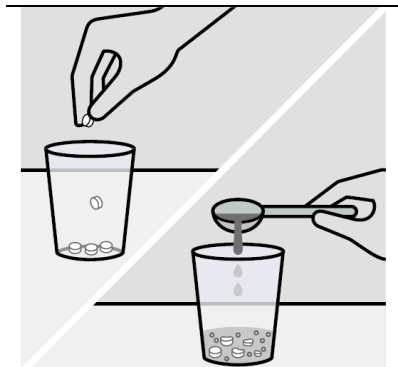
Disperzibilne tablete pripravljajte in jemljite vsak dan natančno tako, kot vam naroči zdravnik. Skrbno preglejte ta navodila, preden vzamete disperzibilne tablete EDURANT. Zdravnik vam bo povedal, koliko disperzibilnih tablet EDURANT morate jemati glede na vašo telesno maso. Disperzibilne tablete EDURANT morate razpustiti v vodi. Tablet ne smete žvečiti ali pogoltniti celih.

1. korak: Pripravite zdravilo

- Preštejte število tablet, ki jih potrebujete, in odtrgajte vsako posamično enoto s pretisnega omota vzdolž črtkane črte.
- Tablet ne potiskajte iz ležišča v foliji, da ne se ne zlomijo.
- Od vsake enote previdno odlepите folijo v smeri puščice.

2. korak: Tablete položite v skodelico

- Tablete previdno položite v skodelico in jih ne drobite.
- V skodelico dodajte 5 ml (1 čajno žličko) vode sobne temperature.
- Skodelico previdno vrtite, tako da se tablete razpustijo. Mešanica bo postala motna.



Če se nekaj zdravila polije, očistite polito mešanico. Preostalo pripravljeno zdravilo zavržite in pripravite nov odmerek.

Pripravljen odmerek zdravila morate zaužiti takoj. Če zdravila ne zaužijete takoj, mešanico zavržite in pripravite nov odmerek zdravila.

3. korak: Jemanje zdravila

- Pripravljeno zdravilo takoj v celoti zaužijte ali pa za lažje uživanje dodajte še 5 ml (1 čajno žličko) bodisi vode ali katerega od naslednjih dodatkov: mleko, pomarančni sok ali jabolčno kašo, ki so pred uporabo ogreti na sobno temperaturo.
- Skodelico zavrtite in zdravilo takoj zaužijte. Če je potrebno, lahko uporabite žlico.
- Pazite, da zaužijete celoten odmerek in v skodelici ne ostane preostanek zdravila. Če je potrebno, dodajte še 5 ml (1 čajno žličko) bodisi vode ali istega napitka kot prej (mleko ali pomarančni sok) oziroma jabolčne kaše. Skodelico zavrtite in zdravilo zaužijte takoj.

Posebna pozornost je potrebna v treh primerih:

1. **Če jemljete katerega od antacidov** (zdravila, ki jih uporabljamo pri kislinsko pogojenih boleznih želodca, mednje sodijo na primer aluminijev/magnezijev hidroksid in kalcijev karbonat). Antacid vzemite:
 - najmanj 2 uri pred zaužitjem zdravila EDURANT
 - ali pa najmanj 4 ure po zaužitju zdravila EDURANT (glejte poglavje 2 “Druga zdravila in zdravilo EDURANT”).
2. **Če jemljete antagoniste histaminskih receptorjev H₂** (zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju razjed v želodcu ali črevesju ali za lajšanje zgage zaradi kislega refluksa, mednje sodijo cimetidin, famotidin, nizatidin in ranitidin). Antagonist histaminskih receptorjev H₂ vzemite:
 - najmanj 12 ur pred zaužitjem zdravila EDURANT
 - ali pa najmanj 4 ure po zaužitju zdravila EDURANT (glejte poglavje 2 “Druga zdravila in zdravilo EDURANT”).

Antagonistov histaminskih receptorjev H₂ ne bi smeli odmerjati dvakrat na dan. Z zdravnikom se pogovorite o drugačnem razporedu odmerjanja.

3. **Če jemljete didanozin** (zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV), prilagajanje odmerkov ni potrebno. Didanozin morate vzeti na prazen želodec:
- najmanj 2 uri pred zaužitjem zdravila EDURANT
 - ali pa najmanj 4 ure po zaužitju zdravila EDURANT (ki se jemlje z obrokom).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila EDURANT, kot bi smeli

Takoj obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. V primeru prevelikega odmerka se lahko pojavi glavobol, slabost, omotica in/ali nenormalne sanje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo EDURANT

Če to opazite **v 12 urah od takrat, ko običajno vzamete zdravilo EDURANT**, morate tableto vzeti čimprej. Tableto zdravila EDURANT je treba vzeti skupaj z obrokom. Naslednji odmerek nato vzemite po običajnem razporedu. Če se na pozabljeni odmerek spomnite **po več kot 12 urah**, izpustite ta odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste negotovi kako ukrepati, če izpustite odmerek, se obrnite na svojega zdravnika.

Če bruhate po zaužitju zdravila EDURANT

Če bruhate manj kot 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo EDURANT, vzemite še en odmerek z obrokom. Če bruhate več kot 4 ure po tem, ko ste vzeli zdravilo EDURANT, pred vašim običajnim naslednjim odmerkom ni potrebno vzeti še ene tablete.

Če ste negotovi kako ukrepati, če bruhate po zaužitju tega zdravila, se obrnite na svojega zdravnika.

Ne prenehajte jemati zdravila EDURANT

Jemanje zdravil proti HIV ne pozdravi okužbe s HIV. Ne prenehajte jemati zdravila EDURANT, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati niti zdravila EDURANT niti katerega od drugih zdravil proti okužbi s HIV. Če bi zdravljenje prekinili, bi zvečali možnost, da virus postane odporen na zdravila. Preden prenehate jemati to zdravilo, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (**lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov**):

- glavobol
- slabost (navzea)
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- spremembe rezultatov jetrnega testa (transaminaze)
- zvečana koncentracija holesterola in/ali amilaze trebušne slinavke v krvi

Pogosti (**lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov**):

- nenormalne sanje
- izpuščaji
- bolečine v trebuhu
- depresija
- utrujenost
- bruhanje
- zaspanost
- zmanjšan apetit
- motnje spanja

- neprijeten občutek v želodcu
- depresivno razpoloženje
- suha usta
- zmanjšano število belih krvničk in/ali trombocitov, zmanjšana koncentracija hemoglobina v krvi, zvečana koncentracija trigliceridov, lipaze in/ali bilirubina v krvi

Občasni (**lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov**):

- znaki ali simptomi vnetja ali okužbe, na primer vročina, mrazenje, potenje (vnetni sindrom imunske rekonstitucije)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila EDURANT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo EDURANT

- Učinkovina je 'rilpivirin' v obliki 'rilpivirinijevega klorida'. Ena disperzibilna tableta zdravila EDURANT vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 2,5 mg rilpivirina.
- Druge sestavine disperzibilne tablete so premrežen natrijev karmelozat (E468), laktoza monohidrat, manitol (E421), mikrokristalna celuloza (E460), polisorbato 20, povidon K30 (E1201), natrijev lavrilsulfat (E487) in natrijev stearilfumarat.

Izgled zdravila EDURANT in vsebina pakiranja

Bela do skoraj bela okrogla tableta premera 6,5 mm z vtisnjenima oznakama "TMC" na eni strani in "PED" na drugi.

EDURANT 2,5 mg disperzibilne tablete so na voljo v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki (alu/alu) s sušilnim sredstvom v notranji plasti in s prekrivno aluminijevo folijo, ki jo je mogoče odlepiti. En za otroke varen pretisni omot vsebuje 10 disperzibilnih tablet (10 x 1). Ena škatla vsebuje 90 disperzibilnih tablet (90 x 1).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.