

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EDURANT 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rilpivirină 25 mg, sub formă de clorhidrat de rilpivirină.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 56 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu dimensiunea de 6,4 mm, marcate cu "TMC" pe una dintre fețe și cu "25" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EDURANT, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la adulți, adolescenți și copii cu o greutate corporală de cel puțin 25 kg, fără mutații cunoscute asociate cu rezistența la clasa inhibitorilor non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) și cu o încărcătură virală ARN HIV-1 ≤ 100000 copii/ml (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Utilizarea EDURANT trebuie să fie ghidată de testarea genotipică a rezistenței (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Doza recomandată de EDURANT la pacienții adulți, adolescenți și copii cu o greutate corporală de cel puțin 25 kg, este un comprimat de 25 mg o dată pe zi. EDURANT **trebuie administrat împreună cu alimente** (vezi pct. 5.2).

Comprimate dispersabile

EDURANT este disponibil și sub formă de comprimate dispersabile de 2,5 mg pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și până la 18 ani, cu o greutate corporală de cel puțin 14 kg și sub 25 kg. Doza recomandată de EDURANT la această populație pediatrică se bazează pe greutatea corporală. S-a observat o diferență de biodisponibilitate între 1 comprimat filmat x 25 mg și 10 comprimate dispersabile x 2,5 mg, prin urmare acestea nu sunt interschimbabile.

Ajustarea dozei

La pacienții tratați concomitent cu rifabutină doza de EDURANT trebuie crescută la 50 mg (două comprimate a câte 25 mg), cu administrare o dată pe zi. Când administrarea concomitentă de rifabutină este oprită, doza de EDURANT trebuie scăzută la 25 mg, o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Doze omise

Dacă pacientul a omis o doză de EDURANT și realizează acest lucru în decurs de 12 ore față de momentul la care trebuia administrată doza, pacientul trebuie să ia doza de medicament cât mai curând posibil, împreună cu alimente și apoi să continue schema obișnuită de administrare. Dacă pacientul a omis o doză de EDURANT și realizează acest lucru după mai mult de 12 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă, ci își va relua schema obișnuită de administrare.

Dacă un pacient prezintă vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea medicamentului, trebuie să ia un alt comprimat de EDURANT, împreună cu alimente. Dacă un pacient prezintă vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea medicamentului, nu este necesar ca pacientul să ia o altă doză de EDURANT până la următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există informații limitate privind utilizarea EDURANT la pacienții cu vârsta > 65 ani. Nu este necesară ajustarea dozei de EDURANT la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). EDURANT trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

EDURANT a fost studiat preponderent la pacienții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei de rilpivirină la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, rilpivirina trebuie utilizată cu precauție. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, asocierea dintre rilpivirină și un inhibitor puternic al CYP3A (de exemplu, un inhibitor de proteaza HIV potențat de ritonavir) trebuie utilizată numai dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile (vezi pct. 5.2).

Tratamentul cu rilpivirină a determinat creșteri ușoare precocede ale valorilor medii ale creatininei serice, valori ce au rămas nemodificate de-a lungul timpului și nu au fost considerate clinic relevante (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Există date limitate privind utilizarea EDURANT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh). Nu este necesară ajustarea dozei de EDURANT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. EDURANT trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. EDURANT nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, EDURANT nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea EDURANT la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu o greutate corporală sub 14 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Sarcină

În timpul sarcinii au fost observate expuneri mai scăzute la rilpivirină, prin urmare trebuie monitorizată îndeaproape încărcătura virală. Alternativ, poate fi luată în considerare trecerea la altă schemă de tratament antiretroviral (TAR) (vezi pct. 4.4, 4.6, 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

EDURANT se administrează pe cale orală, o dată pe zi, **împreună cu alimente** (vezi pct. 5.2). Se recomandă ca la administrarea comprimatelor filmate, acestea să fie înghițite întregi cu apă și să nu fie mestecate sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

EDURANT nu trebuie administrat concomitent cu următoarele medicamente, deoarece pot să apară scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (ca urmare a inducției enzimatică a CYP3A sau a creșterii pH-ului gastric), ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic al EDURANT (vezi pct. 4.5):

- anticonvulsivante precum carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină
- antimicobacteriene precum rifampicină, rifapentină
- inhibitori ai pompei de protoni, precum omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- glucocorticoidul sistemic dexametazonă, cu excepția tratamentului cu doză unică
- sunătoare (*Hypericum perforatum*).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eșecul virusologic și dezvoltarea rezistenței

EDURANT nu a fost evaluat la pacienții cu eșec virusologic anterior la orice altă schemă terapeutică antiretrovirală. Lista mutațiilor de rezistență asociate rilpivirinei prezentată la pct. 5.1 are numai rolul de a orienta utilizarea EDURANT la pacienții netratați anterior.

În analiza de eficacitate coroborată a studiilor de fază 3, TMC278-C209 (ECHO) și TMC278-C215 (THRIVE), cu durată de 96 de săptămâni desfășurate la adulți, pacienții tratați cu rilpivirină cu o încărcătură virală inițială ARN HIV-1 > 100000 copii/ml au prezentat un risc mai mare de eșec virusologic (18,2% la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină față de 7,9% la pacienții din brațul de tratament cu efavirenz) comparativ cu pacienții cu o încărcătură virală inițială ARN HIV-1 ≤ 100000 copii/ml (5,7% la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină față de 3,6% la pacienții din brațul de tratament cu efavirenz). Cel mai mare risc de apariție a eșecului virusologic la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină a fost observat în primele 48 de săptămâni ale acestor studii (vezi pct. 5.1). Pacienții cu o încărcătură virală inițială ARN HIV-1 > 100000 copii/ml care au prezentat eșec virusologic, au avut o rată mai mare de apariție a rezistenței la tratamentul cu medicamente aparținând clasei de inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT). Mai mulți pacienți care au înregistrat eșec virusologic la tratamentul cu rilpivirină decât cei care au înregistrat eșec virusologic la tratamentul cu efavirenz au dezvoltat rezistență asociată la lamivudină/emtricitabină (vezi pct. 5.1).

În studiul TMC278-C213, constatările la copii și la adolescenți au fost în general în concordanță cu aceste date. În studiul TMC278HTX2002, nu au fost observate eșecuri virusologice (pentru detalii vezi pct. 5.1).

Doar pacienții cu potențial de a avea o bună aderență la terapia antiretrovirală trebuie tratați cu rilpivirină, deoarece aderența suboptimală poate conduce la apariția rezistenței și pierderea opțiunilor terapeutice viitoare.

Similar altor medicamente antiretrovirale, testarea rezistenței trebuie utilizată pentru a orienta utilizarea de rilpivirină (vezi pct. 5.1).

Cardiovascular

La doze mult mai mari decât cele terapeutice (75 și 300 mg o dată pe zi), rilpivirina a fost asociată cu prelungirea intervalului QTc pe electrocardiogramă (ECG) (vezi pct. 4.5, 4.8 și 5.2). La doza recomandată de 25 mg o dată pe zi, EDURANT nu este asociat cu un efect clinic relevant asupra intervalului QTc. EDURANT trebuie utilizat cu precauție în cazul administrării concomitente cu medicamente cu un risc cunoscut de producere a torsadei vârfurilor.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu imunodeficiență severă la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratamentul atunci când este necesar.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat până la momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Sarcina

EDURANT trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial. Au fost observate expuneri mai scăzute la rilpivirină în cazul administrării în timpul sarcinii a 25 mg rilpivirină în doză unică zilnică. În studii clinice de fază 3, expunerea mai redusă la rilpivirină, similară cu cea observată în timpul sarcinii, a fost asociată cu un risc crescut de eșec virusologic, prin urmare încărcătura virală trebuie monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.6, 5.1 și 5.2). Alternativ, poate fi luată în considerare trecerea la altă schemă de tratament antiretroviral (TAR).

Informații importante privind unele componente ale EDURANT

EDURANT conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză (deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care influențează expunerea la rilpivirină

Rilpivirina este metabolizată în principal de către izoenzimele (CYP) 3A ale citocromului P450. Medicamentele care induc sau inhibă activitatea CYP3A pot influența, astfel, clearance-ul rilpivirinei (vezi pct. 5.2). S-a observat că administrarea concomitentă de rilpivirină și medicamente care induc activitatea CYP3A scad concentrațiile plasmatice de rilpivirină, putând reduce efectul terapeutic al rilpivirinei.

S-a observat că administrarea concomitentă de rilpivirină și medicamente care inhibă CYP3A cresc concentrațiile plasmatice de rilpivirină.

Administrarea concomitentă de rilpivirină și medicamente care cresc pH-ul gastric poate determina concentrații plasmatice scăzute de rilpivirină, putând reduce efectul terapeutic al EDURANT.

Medicamente influențate de utilizarea rilpivirinei

La doza recomandată, este puțin probabil ca rilpivirina să aibă efecte clinic relevante asupra expunerii medicamentelor metabolizate de către izoenzimele CYP.

Rilpivirina inhibă glicoproteina P *in vitro* (CI₅₀ este 9,2 μM). Într-un studiu clinic, rilpivirina nu a afectat semnificativ farmacocinetica digoxinei. Totuși, nu se poate exclude complet că rilpivirina poate crește expunerea la alte medicamente transportate de glicoproteina P care sunt mai sensibile la inhibarea gp-P intestinale, de exemplu dabigatran etexilat.

Rilpivirina este un inhibitor *in vitro* al transportorului MATE-2K cu CI₅₀ < 2,7 nM. Implicațiile clinice ale acestei constatări nu sunt cunoscute în prezent.

Interacțiunile cunoscute și cele teoretice cu anumite medicamente antiretrovirale și non-antiretrovirale sunt enumerate în Tabelul 1.

Tabel cu interacțiuni

Studii privind interacțiunile au fost efectuate doar la adulți.

În Tabelul 1 sunt enumerate interacțiunile dintre rilpivirină și medicamentele administrate concomitent (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”, nu este cazul prin „NA”, interval de încredere prin „Î”).

Tabelul 1: INTERACȚIUNI ȘI RECOMANDĂRI DE DOZAJ ÎN CAZUL ADMINISTRĂRII CONCOMITENTE CU ALTE MEDICAMENTE

| Medicamente clasificate în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni Media geometrică a modificării (%) | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANTIINFECȚIOASE | | |
| Antiretrovirale | | |
| <i>HIV INRT/IN[t]RT</i> | | |
| Didanozină* [#] 400 mg o dată pe zi | ASC didanozină ↑ 12% C _{min} didanozină NA C _{max} didanozină ↔ ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. Didanozina trebuie administrată cu cel puțin două ore înainte sau cel puțin patru ore după administrarea de rilpivirină. |
| Tenofovir disoproxil * [#] 245 mg o dată pe zi | ASC tenofovir ↑ 23% C _{min} tenofovir ↑ 24% C _{max} tenofovir ↑ 19% ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Alți INRT (abacavir, emtricitabină, lamivudină, stavudină și zidovudină) | Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante. | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| <i>HIV INNRT</i> | | |
| INNRT (delavirdină, efavirenz, etravirină, nevirapină) | Nu au fost studiate. | Nu se recomandă administrarea concomitentă de rilpivirină cu alte INNRT. |
| <i>IP HIV administrați concomitent cu o doză mică de ritonavir</i> | | |
| Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg o dată pe zi | ASC darunavir ↔ C _{min} darunavir ↓ 11% C _{max} darunavir ↔ ASC rilpivirină ↑ 130% C _{min} rilpivirină ↑ 178% C _{max} rilpivirină ↑ 79% (inhibarea izoenzimelor CYP3A) | Administrarea concomitentă de rilpivirină cu IP potențați cu ritonavir determină creșterea concentrațiilor plasmatice de rilpivirină, fără a fi necesară ajustarea dozei. |
| Lopinavir/ritonavir (capsule moi)* [#] 400/100 mg de două ori pe zi | ASC lopinavir ↔ C _{min} lopinavir ↓ 11% C _{max} lopinavir ↔ ASC rilpivirină ↑ 52% C _{min} rilpivirină ↑ 74% C _{max} rilpivirină ↑ 29% (inhibarea izoenzimelor CYP3A) | |
| Alți IP potențați (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir) | Nu au fost studiate. | |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>IP HIV – fără administrare concomitentă cu o doză mică de ritonavir</i> | | |
| IP nepotențați (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir) | Nu au fost studiate. Se anticipează o expunere crescută la rilpivirină. (inhibarea izoenzimelor CYP3A) | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| <i>Antagoniști ai CCR5</i> | | |
| Maraviroc | Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante. | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| <i>HIV Inhibitorii de integrază</i> | | |
| Raltegravir* | ASC raltegravir ↑ 9% C _{min} raltegravir ↑ 27% C _{max} raltegravir ↑ 10% ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Alte antivirale | | |
| Ribavirină | Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante. | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Simeprevir* | ASC simeprevir ↔ C _{min} simeprevir ↔ C _{max} simeprevir ↑ 10% ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↑ 25% C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| ALTE MEDICAMENTE | | |
| ANTICONVULSIVANTE | | |
| Carbamazepină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină | Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. (inducția izoenzimelor CYP3A) | Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu aceste anticonvulsivante deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). |
| MEDICAMENTE ANTIFUNGICE DE TIP DERIVAȚI DE AZOL | | |
| Ketoconazol* [#] 400 mg o dată pe zi | ASC ketoconazol ↓ 24% C _{min} ketoconazol ↓ 66% C _{max} ketoconazol ↔ (inducția CYP3A ca urmare a dozei mari de rilpivirină utilizată în studiu) ASC rilpivirină ↑ 49% C _{min} rilpivirină ↑ 76% C _{max} rilpivirină ↑ 30% (inhibarea izoenzimelor CYP3A) | La doza recomandată de 25 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei atunci când rilpivirina este administrată concomitent cu ketoconazol. |
| Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol | Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă a EDURANT cu medicamente antifungice de tip derivați de azol poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. (inhibarea izoenzimelor CYP3A) | Nu este necesară ajustarea dozei. |

| ANTIMICOBACTERIENE | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Rifabutină* 300 mg o dată pe zi[†]</p> <p>300 mg o dată pe zi (+ 25 mg rilpivirină o dată pe zi)</p> <p>300 mg o dată pe zi (+ 50 mg rilpivirină o dată pe zi)</p> | <p>ASC rifabutină ↔ C_{min} rifabutină ↔ C_{max} rifabutină ↔ ASC 25-<i>O</i>-desacetil-rifabutină ↔ C_{min} 25-<i>O</i>-desacetil-rifabutină ↔ C_{max} 25-<i>O</i>-desacetil-rifabutină ↔</p> <p>ASC rilpivirină ↓ 42% C_{min} rilpivirină ↓ 48% C_{max} rilpivirină ↓ 31%</p> <p>ASC rilpivirină ↑ 16%* C_{min} rilpivirină ↔* C_{max} rilpivirină ↑ 43%*</p> <p>*comparativ cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi administrată singură</p> <p>(inducția izoenzimelor CYP3A)</p> | <p>Pe parcursul administrării concomitente de rilpivirină cu rifabutină, doza de rilpivirină trebuie crescută de la 25 mg o dată pe zi la 50 mg o dată pe zi. Când administrarea concomitentă de rifabutină este oprită, doza de rilpivirină trebuie scăzută la 25 mg o dată pe zi.</p> |
| <p>Rifampicină*# 600 mg o dată pe zi</p> | <p>ASC rifampicină ↔ C_{min} rifampicină NA C_{max} rifampicină ↔ ASC 25-desacetil-rifampicină ↓ 9% C_{min} 25-desacetil-rifampicină NA C_{max} 25-desacetil-rifampicină ↔ ASC rilpivirină ↓ 80% C_{min} rilpivirină ↓ 89% C_{max} rilpivirină ↓ 69%</p> <p>(inducția izoenzimelor CYP3A)</p> | <p>Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu rifampicină deoarece administrarea concomitentă este posibil să determine pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3).</p> |
| <p>Rifapentină</p> | <p>Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină.</p> <p>(inducția izoenzimelor CYP3A)</p> | <p>Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu rifapentină deoarece administrarea concomitentă este posibil să determine pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3).</p> |
| ANTIBIOTICE MACROLIDICE | | |
| <p>Claritromicină Eritromicină</p> | <p>Nu au fost studiate. Se anticipează creșterea expunerii la rilpivirină.</p> <p>(inhibarea izoenzimelor CYP3A)</p> | <p>Dacă este posibil, trebuie avute în vedere alternative precum azitromicina.</p> |
| GLUCOCORTICOIZI | | |
| <p>Dexametazonă (sistemică, cu excepția administrării unei doze unice)</p> | <p>Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea dependentă de doză a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină.</p> <p>(inducția izoenzimelor CYP3A)</p> | <p>Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu dexametazona sistemică (cu excepția unei doze unice) deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). Trebuie avute în vedere alternative, în special în cazul utilizării de lungă durată.</p> |

| INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Omeprazol*# 20 mg o dată pe zi | ASC omeprazol ↓ 14% C _{min} omeprazol NA C _{max} omeprazol ↓ 14% ASC rilpivirină ↓ 40% C _{min} rilpivirină ↓ 33% C _{max} rilpivirină ↓ 40% (absorbție redusă din cauza creșterii pH-ului gastric) | Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni deoarece administrarea concomitentă este posibil să determine pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). |
| Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol | Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. (absorbție redusă din cauza creșterii pH-ului gastric) | |
| ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H ₂ | | |
| Famotidină*# 40 mg doză unică administrată cu 12 ore înainte de rilpivirină | ASC rilpivirină ↓ 9% C _{min} rilpivirină NA C _{max} rilpivirină ↔ | Administrarea concomitentă de rilpivirină și antagoniști de receptor H ₂ trebuie utilizată cu prudență deosebită. Trebuie utilizați doar antagoniștii receptorilor H ₂ care se pot administra o dată pe zi. Trebuie respectat un regim strict de dozaj, cu administrarea antagoniștilor receptorului H ₂ cu cel puțin 12 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după administrarea de rilpivirină. |
| Famotidină*# 40 mg doză unică administrată cu 2 ore înainte de rilpivirină | ASC rilpivirină ↓ 76% C _{min} rilpivirină NA C _{max} rilpivirină ↓ 85% (absorbție redusă din cauza creșterii pH-ului gastric) | |
| Famotidină*# 40 mg doză unică administrată la 4 ore după rilpivirină | ASC rilpivirină ↑ 13% C _{min} rilpivirină NA C _{max} rilpivirină ↑ 21% | |
| Cimetidină Nizatidină Ranitidină | Nu au fost studiate. (absorbție redusă din cauza creșterii pH-ului gastric) | |
| ANTIACIDE | | |
| Antiacide (de exemplu hidroxid de aluminiu sau magneziu, carbonat de calciu) | Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei. (absorbție redusă din cauza creșterii pH-ului gastric) | Administrarea concomitentă de rilpivirină și antiacide trebuie utilizată cu prudență deosebită. Antiacidele trebuie administrate numai cu cel puțin 2 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după administrarea de rilpivirină. |
| ANALGEZICE DE TIP NARCOTIC | | |
| Metadonă* 60-100 mg o dată pe zi, doză individualizată | ASC R(-) metadonă ↓ 16% C _{min} R(-) metadonă ↓ 22% C _{max} R(-) metadonă ↓ 14% ASC rilpivirină ↔* C _{min} rilpivirină ↔* C _{max} rilpivirină ↔* * pe baza determinărilor anterioare | Nu este necesară ajustarea dozei la inițierea administrării concomitente de metadonă cu rilpivirină. Cu toate acestea, se recomandă monitorizare clinică deoarece terapia de întreținere cu metadonă poate necesita ajustări la unii pacienți. |
| ANTIARITMICE | | |
| Digoxină* | ASC digoxină ↔ C _{min} digoxină NA C _{max} digoxină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANTICOAGULANTE | | |
| Dabigatran etexilat | Nu au fost studiate. Nu poate fi exclus riscul de creștere a concentrațiilor plasmatice ale dabigatran. (inhibarea gp-P intestinale) | Administrarea concomitentă de rilpivirină și dabigatran etexilat trebuie utilizată cu prudență. |
| ANTIDIABETICE | | |
| Metformină* 850 mg doză unică | metformină AUC ↔ metformină C _{min} NA metformină C _{max} ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE | | |
| Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nu au fost studiate. Se anticipează scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. (inducția izoenzimelor CYP3A) | Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu produse ce conțin sunătoare, deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). |
| ANALGEZICE | | |
| Paracetamol*# 500 mg doză unică | ASC paracetamol ↔ C _{min} paracetamol NA C _{max} paracetamol ↔ ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↑ 26% C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| CONTRACEPTIVE ORALE | | |
| Etinilestradiol* 0,035 mg o dată pe zi Noretindronă* 1 mg o dată pe zi | ASC etinilestradiol ↔ C _{min} etinilestradiol ↔ C _{max} etinilestradiol ↑ 17% ASC noretindronă ↔ C _{min} noretindronă ↔ C _{max} noretindronă ↔ ASC rilpivirină ↔* C _{min} rilpivirină ↔* C _{max} rilpivirină ↔* * pe baza determinărilor anterioare | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| INHIBITORI AI HMG Co-A REDUCTAZEI | | |
| Atorvastatină*# 40 mg o dată pe zi | ASC atorvastatină ↔ C _{min} atorvastatină ↓ 15% C _{max} atorvastatină ↑ 35% rilpivirină ASC ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↓ 9% | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI TIP 5 (PDE-5) | | |
| Sildenafil*# 50 mg doză unică | ASC sildenafil ↔ C _{min} sildenafil NA C _{max} sildenafil ↔ ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Vardenafil Tadalafil | Nu au fost studiate. | Nu este necesară ajustarea dozei. |

* Interacțiunea dintre rilpivirină și medicament a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic. Toate celelalte interacțiuni medicamentoase prezentate sunt anticipate.

Acest studiu de interacțiune a fost efectuat cu o doză mai mare decât cea recomandată pentru rilpivirină, evaluând astfel efectul maxim asupra medicamentului administrat concomitent. Recomandarea de dozaj este valabilă pentru doza recomandată de rilpivirină, de 25 mg o dată pe zi.

† Acest studiu de interacțiune a fost efectuat cu o doză mai mare decât cea recomandată pentru rilpivirină.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Există informații limitate cu privire la potențialul unei interacțiuni farmacodinamice între rilpivirină și medicamente care prelungesc intervalul QTc pe ECG. Într-un studiu la subiecți sănătoși, s-a demonstrat că doze de rilpivirină mult mai mari decât cele terapeutice (75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi) determină prelungirea intervalului QTc pe ECG (vezi pct. 5.1). EDURANT trebuie utilizat cu prudență atunci când este administrat în asociere cu un medicament cu un risc cunoscut de torsada vârfurilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea rilpivirinei la femeile gravide sunt moderate (între 300 și 1000 de rezultate obținute de la femei gravide) și nu indică toxicitate malformativă sau feto/neonatală (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2). În timpul sarcinii au fost observate expuneri mai scăzute la rilpivirină, prin urmare încărcătura virală trebuie monitorizată îndeaproape.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Utilizarea rilpivirinei poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rilpivirina se elimină în laptele uman. La șobolani, rilpivirina se elimină în lapte. Din cauza riscului potențial de reacții adverse la copiii alăptați, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează rilpivirină.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu-și alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul rilpivirinei asupra fertilității la om. În studiile la animale nu au fost observate efecte clinic relevante asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

EDURANT nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la unii pacienți tratați cu EDURANT s-au raportat fatigabilitate, amețală și somnolență și trebuie avute în vedere la evaluarea capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe parcursul programului de dezvoltare clinică, (1368 de pacienți din studiile controlate de fază 3, TMC278-C209 (ECHO) și TMC278-C215 (THRIVE)), 55,7% dintre subiecți au prezentat cel puțin o reacție adversă la medicament (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse la medicament (RAM) ($\geq 2\%$) cel mai frecvent raportate care au fost cel puțin de intensitate moderată au fost: depresie (4,1%), cefalee (3,5%), insomnie (3,5%), erupții cutanate tranzitorii (2,3%), și dureri abdominale (2,0%). Cele mai frecvente RAM grave asociate tratamentului au fost raportate la 7 (1,0%) dintre pacienții tratați cu rilpivirină. Durata mediană a expunerii la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină și brațul de tratament cu efavirenz a fost de 104,3 și, respectiv 104,1 de săptămâni. Cele mai multe RAM au apărut în primele 48 de săptămâni de tratament.

Valorile anormale ale analizelor de laborator (grad 3 sau 4), selectate, apărute în urma tratamentului și care sunt considerate ca fiind RAM, raportate la pacienții tratați cu EDURANT au fost valori crescute ale amilazei pancreatice (3,8%), valori crescute ale AST (2,3%), valori crescute ale ALT (1,6%), valori crescute ale colesterolului LDL (în condiții de repaus alimentar, 1,5%), număr scăzut de leucocite (1,2%), valori crescute ale lipazelor (0,9%), valori crescute ale bilirubinemiei (0,7%), valori crescute ale trigliceridelor (în condiții de repaus alimentar, 0,6%), valori scăzute ale hemoglobinei (0,1%), număr scăzut de trombocite (0,1%) și valori crescute ale colesterolului total (în condiții de repaus alimentar, 0,1%).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

RAM raportate la pacienții adulți tratați cu rilpivirină sunt prezentate în Tabelul 2. RAM sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Tabelul 2: RAM raportate la pacienții adulți infectați cu HIV-1 netratați anterior cu antiretrovirale și care au fost tratați cu rilpivirină

(date cumulate din studiile de fază 3 ECHO și THRIVE la săptămâna 96) N = 686

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) | Categoria de frecvență | RAM (Rilpivirină+ ROB) |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic | frecvente | număr scăzut de leucocite valori scăzute ale hemoglobinei număr scăzut de trombocite |
| Tulburări ale sistemului imunitar | mai puțin frecvente | sindrom de reactivare imună |
| Tulburări metabolice și de nutriție | foarte frecvente | valori crescute ale colesterolului total (în condiții de repaus alimentar) valori crescute ale LDL-colesterolului (în condiții de repaus alimentar) |
| | frecvente | apetit alimentar redus concentrații crescute ale trigliceridelor (în condiții de repaus alimentar) |
| Tulburări psihice | foarte frecvente | insomnie |
| | frecvente | vise anormale depresie tulburări ale somnului stare depresivă |
| Tulburări ale sistemului nervos | foarte frecvente | cefalee amețeală |
| | frecvente | somnolență |
| Tulburări gastro-intestinale | foarte frecvente | greață concentrații crescute ale amilazei pancreatice |
| | frecvente | dureri abdominale vărsături concentrații crescute ale lipazei disconfort abdominal xerostomie |
| Afecțiuni hepato-biliare | foarte frecvente | concentrații crescute ale transaminazelor |
| | frecvente | valori crescute ale bilirubinemiei |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | frecvente | erupții cutanate tranzitorii |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | frecvente | fatigabilitate |

ROB = regim optimizat de bază

N = număr de subiecți

Valori anormale ale analizelor de laborator

În analiza la săptămâna 96 a studiilor clinice de fază 3 ECHO și THRIVE la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină, modificarea medie față de valorile inițiale ale colesterolului total (în condiții de repaus alimentar) a fost de 5 mg/dl, pentru HDL-colesterol (în condiții de repaus alimentar) de

4 mg/dl, pentru LDL-colesterol (în condiții de repaus alimentar) de 1 mg/dl, iar pentru trigliceride (în condiții de repaus alimentar) de -7 mg/dl.

Descrierea anumitor reacții adverse

Sindromul de reactivare imunitară

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta între 12 și până la 18 ani)

TMC278-C213 Cohorta 1

Evaluarea siguranței are la bază analiza la 48 săptămâni din studiul TMC278-C213 Cohorta 1, un studiu de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, în care 36 pacienți adolescenți cu infecție HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale și cu greutatea corporală de minimum 32 kg au fost tratați cu rilpivirină (25 mg o dată pe zi) în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.1). Durata mediană de expunere a pacienților a fost de 63,5 săptămâni. Nu au existat pacienți care să întrerupă tratamentul din cauza RAM. Nu au fost identificate RAM noi comparativ cu cele observate la pacienții adulți.

Majoritatea RAM au fost de grad 1 sau 2. Cel mai frecvent raportate RAM în studiul TMC278-C213 Cohorta 1 (toate gradele, în procent mai mare sau egal cu 10%) au fost cefaleea (19,4%), depresia (19,4%), somnolența (13,9%) și greața (11,1%). Nu au fost raportate anomalii ale valorilor de laborator de grad 3-4 pentru valorile AST/ALT sau RAM de grad 3-4 pentru valori crescute ale transaminazelor.

Nu au existat date noi privind siguranța medicamentului identificate în analiza din săptămâna 240 din studiul TMC278-C213 Cohorta 1 la adolescenți.

Copii (cu vârsta între 2 și până la 12 ani)

TMC278-C213 Cohorta 2

Cohorta 2 din studiul de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, TMC278-C213, a fost concepută pentru a evalua siguranța dozelor de rilpivirină de 12,5, 15 și 25 mg, ajustate în funcție de greutate, administrate o dată pe zi în tratamentul antiretroviral la pacienții infectați cu HIV-1, netratați anterior (cu vârsta între 6 și până la 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 17 kg) (vezi pct. 5.1). Durata mediană a expunerii pentru pacienți în analiza din săptămâna 48 (inclusiv prelungirea după săptămâna 48) a fost de 69,5 (interval între 35 și 218) săptămâni.

Toate RAM au fost ușoare sau moderate. RAM raportate la cel puțin 2 participanți, indiferent de gravitate, au fost: scădere a apetitului alimentar (3/18, 16,7%), vărsături (2/18, 11,1%), creștere a valorilor ALT (2/18, 11,1%), creștere a valorilor AST (2/18, 11,1%) și erupție cutanată tranzitorie (2/18, 11,1%). Nu au existat pacienți care să întrerupă tratamentul din cauza RAM. Nu au fost identificate RAM noi comparativ cu cele observate la adulți.

TMC278HTX2002

Studiul de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, TMC278HTX2002, a fost conceput pentru a evalua siguranța dozelor de rilpivirină de 12,5, 15 și 25 mg, ajustate în funcție de greutate, administrate o dată pe zi la pacienții infectați cu HIV-1, cu supresie virologică, (cu vârsta între 2 și până la 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 10 kg) (vezi pct. 5.1). Durata mediană a expunerii pentru pacienți în analiza din săptămâna 48 a fost de 48,4 (interval între 47 și 52) săptămâni.

Toate RAM au fost ușoare sau moderate. RAM raportate la cel puțin 2 participanți, indiferent de gravitate, au fost: vărsături (4/26, 15,4%), dureri abdominale (3/26, 11,5%), greață (2/26, 7,7%),

creștere a valorilor ALT (3/26, 11,5%), creștere a valorilor AST (2/26, 7,7%) și scădere a apetitului alimentar (2/26, 7,7%). Nu au existat pacienți care să întrerupă tratamentul din cauza RAM. Nu au fost identificate RAM noi comparativ cu cele observate la adulți.

Siguranța și eficacitatea rilpivirinei la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu o greutate corporală sub 14 kg nu au fost stabilite.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

La pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitic B sau C tratați cu rilpivirină incidența creșterii valorilor enzimelor hepatice a fost mai mare decât la pacienții la care s-a administrat rilpivirină, dar care nu aveau o infecție concomitentă. Această constatare a fost valabilă și pentru brațul de tratament cu efavirenz. Expunerea farmacocinetică a rilpivirinei la pacienții cu o infecție concomitentă a fost comparabilă cu cea la pacienții fără infecție concomitentă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu EDURANT. Experiența privind supradozajul cu rilpivirină la om este limitată. Simptomele supradozajului pot include cefalee, greață, amețeală și/sau vise anormale. Tratamentul supradozajului cu rilpivirină constă din măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și ECG (intervalul QT) precum și a stării clinice a pacientului. Abordarea terapeutică ulterioară trebuie realizată în concordanță cu situația clinică sau conform recomandării centrului național de toxicologie, dacă este disponibilă. Deoarece rilpivirina este puternic legată de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să ducă la eliminarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AG05.

Mecanism de acțiune

Rilpivirina este un INNRT diarilpirimidinic al HIV-1. Activitatea rilpivirinei este mediată prin inhibarea necompetitivă a reverstranscriptazei (RT) HIV-1. Rilpivirina nu inhibă polimerazele celulare α , β și γ ale ADN-ului uman.

Activitatea antivirală *in vitro*

Rilpivirina a prezentat activitate împotriva tulpinilor de laborator HIV-1 de tip sălbatic într-o linie de celule T infectate acut, cu o valoare mediană CE_{50} pentru HIV-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Deși rilpivirina a demonstrat *in vitro* o activitate limitată împotriva HIV-2, cu valori ale CE_{50} ce variază de la 2510 până la 10830 nM (între 920 și 3970 ng/ml), în absența datelor clinice nu se recomandă tratamentul infecției cu HIV-2 folosind rilpivirina.

De asemenea, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală împotriva unui număr mare de izolate primare HIV-1 grup M (subtipul A, B, C, D, F, G, H), cu valori ale CE_{50} ce variază de la 0,07 până la 1,01 nM (0,03 până la 0,37 ng/ml) și izolate primare grup O cu valori ale CE_{50} ce variază de la 2,88 până la 8,45 nM (1,06 până la 3,10 ng/ml).

Rezistența

În cultură celulară

Au fost selectate în culturi de celule, tulpini rezistente la rilpivirină începând cu cele HIV-1 de tip sălbatic de diferite origini și subtipuri precum și HIV-1 rezistente la INNRT. Cel mai frecvent observate mutații asociate cu rezistența care au apărut au inclus L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C și M230I.

Rezistența la rilpivirină a fost determinată ca o modificare a valorii factorului de multiplicare (FM) al CE_{50} peste pragul biologic (BCO) al testului.

La subiecții adulți netratați anterior

Pentru analiza rezistenței a fost folosită o definiție mai largă a eșecului virusologic față de analiza principală a eficacității. În cadrul analizei coroborate a rezistenței din studiile de fază 3 la săptămâna 48, un număr de 62 (dintr-un total de 72) eșecuri virusologice în brațul de tratament cu rilpivirină aveau date de rezistență la momentul inițial și la momentul eșecului. În această analiză, mutațiile asociate rezistenței (MAR) asociate cu rezistența la INNRT care au apărut în cel puțin 2 eșecuri virusologice la rilpivirină au fost: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y și F227C. În cadrul studiilor, prezența mutațiilor V90I și V189I la momentul inițial nu a influențat răspunsul. Substituția E138K a apărut cel mai frecvent în timpul tratamentului cu rilpivirină, asociată în mod frecvent cu substituția M184I. În analiza la 48 de săptămâni, 31 dintre cei 62 de pacienți cu eșec virusologic la rilpivirină au avut MAR concomitente la INNRT și INRT; la 17 dintre cei 31 de pacienți a fost observată asocierea de E138K și M184I. Cele mai frecvente mutații au fost aceleași, atât în analiza de la săptămâna 48, cât și la săptămâna 96.

În analiza de rezistență coroborată la săptămâna 96 au fost observate rate mai mici de eșec virusologic în ultimele 48 de săptămâni comparativ cu primele 48 de săptămâni ale tratamentului. În analiza de la săptămâna 48 până la săptămâna 96, au fost identificate 24 (3,5%), respectiv 14 (2,1%) eșecuri virusologice suplimentare la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină, respectiv efavirenz. Dintre aceste eșecuri virusologice, 9 din 24 și respectiv 4 din 14 au fost observate la pacienți cu încărcătură virală inițială < 100000 copii/ml.

La subiecții copii și adolescenți netratați anterior, cu vârsta între 12 și până la 18 ani

În analiza de rezistență la săptămâna 240 a Cohortei 1 a studiului TMC278-C213, au fost observate mutații asociate rezistenței la rilpivirină (MAR) la 46,7% (7/15) dintre subiecții care au înregistrat eșec virusologic și care aveau date genotipice ulterioare momentului inițial. Toți subiecții cu MAR la rilpivirină aveau, de asemenea, cel puțin 1 mutație asociată cu rezistența la INRT la ultima evaluare ulterioară momentului inițial cu date genotipice.

La subiecții copii netratați anterior, cu vârsta între 6 și până la 12 ani

În analiza finală de rezistență a Cohortei 2 a studiului TMC278-C213, MAR la rilpivirină au fost observate la 83,3% (5/6) dintre subiecții care aveau date genotipice ulterioare momentului inițial; dintre acestea, 2/6 au apărut în primele 48 de săptămâni, iar 4 subiecți cu MAR la rilpivirină aveau, de asemenea, cel puțin 1 mutație asociată cu rezistența la INRT la ultima evaluare ulterioară momentului inițial cu date genotipice.

La subiecții copii cu supresie virologică, cu vârsta între 2 și până la 12 ani

În studiul TMC278HTX2002, niciun subiect nu a prezentat eșec virusologic și nu s-a observat rezistență la tratament.

Având în vedere toate datele disponibile *in vitro* și *in vivo* la pacienții netratați anterior, următoarele mutații asociate rezistenței, atunci când sunt prezente la momentul inițial, pot să influențeze activitatea

rilpivirinei: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V189L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I și M230L. Aceste mutații asociate rezistenței la rilpivirină trebuie folosite numai pentru a orienta utilizarea EDURANT la pacienții netratați anterior. Aceste mutații asociate rezistenței provin din date *in vivo* obținute numai de la pacienți netratați anterior și, în consecință, nu pot să fie utilizate pentru a anticipa activitatea rilpivirinei la subiecții care au înregistrat eșec terapeutic la tratamentul cu medicamente antiretrovirale.

Similar altor medicamente antiretrovirale, testarea rezistenței trebuie folosită pentru a orienta utilizarea EDURANT.

Rezistența încrucișată

Virus mutant la INNRT dependent de poziționare

La un număr de 67 de tulpini de laborator de HIV 1 recombinant cu o mutație asociată rezistenței în pozițiile RT asociate cu rezistența la INNRT, inclusiv cele mai frecvent întâlnite K103N și Y181C, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală împotriva a 64 (96%) dintre aceste tulpini. Singurele mutații asociate rezistenței asociate cu o pierdere a sensibilității la rilpivirină au fost: K101P, Y181I și Y181V. Substituția K103N nu a determinat reducerea susceptibilității la rilpivirină de la sine, dar asocierea de K103N și L100I a dus la o reducere de 7 ori a susceptibilității la rilpivirină.

Izolate clinice recombinante

Rilpivirina și-a menținut sensibilitatea ($FM \leq BCO$) în cazul a 62% din 4786 izolate clinice recombinante de HIV-1 rezistente la efavirenz și/sau nevirapină.

Tratamentul pacienților adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior

În analiza de rezistență coroborată la săptămâna 96 a studiilor de fază 3 (ECHO și THRIVE), 42 dintre cei 86 de subiecți cu eșec virusologic la rilpivirină au demonstrat apariția rezistenței la tratamentul cu rilpivirină (analiza genotipică). La acești pacienți a fost observată apariția rezistenței fenotipice încrucișate la alți INNRT, după cum urmează: 32/42 etravirină, 30/42 efavirenz și 16/42 nevirapină. La pacienții cu încărcătură virală inițială ≤ 100000 copii/ml, 9 din 27 de pacienți cu eșec virusologic la rilpivirină au prezentat rezistență la tratamentul cu rilpivirină (analiza genotipică), cu următoarea frecvență de apariție a rezistenței fenotipice încrucișate: 4/9 etravirină, 3/9 efavirenz și 1/9 nevirapină.

Efecte asupra electrocardiografei

Efectul rilpivirinei la doza recomandată de 25 mg o dată pe zi asupra intervalului QTcF a fost evaluat într-un studiu randomizat, controlat placebo și activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) și încrucișat, efectuat la 60 de adulți sănătoși, cu 13 măsurători într-un interval de 24 de ore de la atingerea stării de echilibru. La doza recomandată de 25 mg o dată pe zi, EDURANT nu este asociat cu un efect clinic relevant asupra intervalului QTc.

La adulți sănătoși, atunci când au fost administrate doze mult mai mari de rilpivirină decât doza terapeutică, de 75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi, diferențele maxime ajustate în funcție de durata medie (limita superioară a intervalului de încredere 95%) ale intervalul QTcF față de placebo după corecția de bază a fost de 10,7 (15,3) și, respectiv 23,3 (28,4) ms. Administrarea a 75 mg și 300 mg de rilpivirină o dată pe zi a determinat o valoare medie a C_{max} la starea de echilibru de aproximativ 2,6 ori și, respectiv 6,7 ori mai mare decât valoarea medie a C_{max} la starea de echilibru observată la doza recomandată de rilpivirină, de 25 mg o dată pe zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți

Subiecți adulți, netratați anterior

Dovezile privind eficacitatea rilpivirinei se bazează pe analiza datelor la săptămâna 96, provenind din 2 studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate activ, de fază 3, și anume TMC278-C209 (ECHO) și TMC278-C215 (THRIVE). Studiile au fost identice ca design, cu excepția regimului optimizat de bază (ROB). În analiza de eficacitate la săptămâna 96, rata răspunsului virusologic [încărcătură virală

nedetectabilă confirmată (ARN HIV-1 < 50 copii/ml)] a fost evaluată la pacienții tratați cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi adăugat unui ROB, în comparație cu pacienții tratați cu efavirenz 600 mg o dată pe zi adăugat unui ROB. În fiecare dintre aceste studii s-a demonstrat o eficacitate similară a rilpivirinei, demonstrând astfel non-inferioritatea față de efavirenz.

Au fost incluși pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale și care aveau valori plasmatiche de ARN HIV-1 ≥ 5000 copii/ml și au fost evaluați pentru determinarea sensibilității la IN(t)RT și pentru absența mutațiilor specifice asociate cu rezistența la INNRT. În cadrul studiului ECHO, ROB a fost stabilit cu următoarele IN(t)RT: fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină. În cadrul studiului THRIVE, ROB a constat din 2 IN(t)RT stabiliți de către investigator: fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină sau zidovudină în asociere cu lamivudină sau abacavir în asociere cu lamivudină. În studiul ECHO, repartizarea randomizată a fost stratificată în funcție de screening-ul încărcăturii virale. În studiul THRIVE, repartizarea randomizată a fost stratificată în funcție de screening-ul încărcăturii virale și de ROB cu IN(t)RT.

Această analiză a inclus 690 de pacienți în studiul ECHO și 678 de pacienți în studiul THRIVE, care au încheiat cele 96 de săptămâni de tratament sau au întrerupt prematur studiul.

În analiza coroborată a studiilor ECHO și THRIVE, datele demografice și parametrii la includerea în studiu au fost echilibrate între brațul de tratament cu rilpivirină și brațul de tratament cu efavirenz. Tabelul 3 prezintă caracteristicile inițiale ale bolii la pacienții din brațele de tratament cu rilpivirină și efavirenz.

Tabelul 3: Caracteristicile inițiale ale bolii la subiecții adulți infectați cu HIV-1 și netratați anterior cu antiretrovirale din studiile ECHO și THRIVE (analiză coroborată)

| | Date coroborate din studiile ECHO și THRIVE | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| | Rilpivirină + ROB N = 686 | Efavirenz + ROB N = 682 |
| Caracteristicile inițiale ale bolii | | |
| Valoarea mediană plasmatică inițială a ARN HIV-1 (interval), log ₁₀ copii/ml | 5,0 (2-7) | 5,0 (3-7) |
| Valoarea mediană inițială a numărului de celule CD4+ (interval), x 10 ⁶ celule/l | 249 (1-888) | 260 (1-1137) |
| Procentul de subiecți cu: Infecție concomitentă cu virusul hepatitic B/C | 7,3% | 9,5% |
| Procentul de pacienți cu următoarele scheme de regim optimizat de bază: | | |
| fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină | 80,2% | 80,1% |
| zidovudină în asociere cu lamivudină | 14,7% | 15,1% |
| abacavir în asociere cu lamivudină | 5,1% | 4,8% |

ROB=regim optimizat de bază

Tabelul 4 de mai jos prezintă rezultatele analizei de eficacitate la săptămâna 48 și săptămâna 96, la pacienții tratați cu rilpivirină și la cei tratați cu efavirenz, provenite din datele coroborate din studiile ECHO și THRIVE. Rata de răspuns (încărcătură virală nedetectabilă confirmată ARN HIV-1 < 50copii/ml) la săptămâna 96 a fost comparabilă între brațul de tratament cu rilpivirină și brațul de tratament cu efavirenz. Incidența eșecului virusologic la săptămâna 96 a fost mai mare la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină față de pacienții din brațul de tratament cu efavirenz; cu toate acestea, cele mai multe eșecuri virusologice au apărut în timpul primelor 48 de săptămâni de tratament. La 96 de săptămâni, întreruperea din cauza evenimentelor adverse a fost mai frecventă la pacienții din brațul de tratament cu efavirenz față de brațul de tratament cu rilpivirină. Cele mai multe dintre aceste întreruperi au apărut în primele 48 de săptămâni de tratament.

Tabelul 4: Rezultatul virusologic al tratamentului la subiecții adulți repartizați randomizat în studiile ECHO și THRIVE (date coroborate din analiza la săptămâna 48 (inițial) și săptămâna 96; ITT-TLOVR*)

| | <i>Rezultatele analizei la săptămâna 48</i> | | | <i>Rezultatele analizei la săptămâna 96</i> | | |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|
| | Rilpivirină + ROB N = 686 | Efavirenz + ROB N = 682 | Diferența observată (ÎI 95%)[±] | Rilpivirină + ROB N = 686 | Efavirenz + ROB N = 682 | Diferența observată (ÎI 95%)[±] |
| Răspuns (ARN HIV-1 < 50 copii/ml confirmat) [§] | 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) |
| Absența răspunsului | | | | | | |
| Eșec virusologic [†] | | | | | | |
| Global | 9,0% (62/686) | 4,8% (33/682) | ND | 11,5% (79/686) | 5,9% (40/682) | ND |
| ≤ 100000 | 3,8% (14/368) | 3,3% (11/330) | ND | 5,7% (21/368) | 3,6% (12/329) | ND |
| > 100000 | 15,1% (48/318) | 6,3% (22/352) | ND | 18,2% (58/318) | 7,9% (28/353) | ND |
| Deces | 0,1% (1/686) | 0,4% (3/682) | ND | 0,1% (1/686) | 0,9% (6/682) | ND |
| Întrerupere din cauza evenimentelor adverse (EA) | 2,0% (14/686) | 6,7% (46/682) | ND | 3,8% (26/682) | 7,6% (52/682) | ND |
| Întrerupere din alte motive care nu țin de evenimente adverse | 4,5% (31/686) | 5,7% (39/682) | ND | 7,0% (48/682) | 8,1% (55/682) | ND |
| Răspuns pe subcategorii | | | | | | |
| Pe baza tratamentului de fond cu INRT | | | | | | |
| Tenofovir/emtricitabină | 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) |
| Zidovudină/lamivudină | 87,1% (88/101) | 80,6% (83/103) | 6,5 (-3,6; 16,7) | 81,2% (82/101) | 76,7% (79/103) | 4,5% (-6,8; 15,7) |
| Abacavir/lamivudină | 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) |
| Pe baza încărcăturii virale inițiale (copii/ml) | | | | | | |
| ≤ 100000 | 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) |
| > 100000 | 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) |
| Pe baza nivelului de celule CD4 (× 10⁶ celule/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) |

ROB = regim optimizat de bază; ÎI = interval de încredere; N = număr de subiecți pe grup de tratament; ND = nedeterminat

* Intenție de tratament, durata până la pierderea răspunsului virologic.

[±] Pe baza aproximării uzuale

[§] Subiecții au înregistrat răspuns virologic (două încărcături virale consecutive < 50 copii/ml) pe care l-au menținut până la săptămâna 48/96.

[#] Diferența anticipată a ratelor de răspuns (ÎI 95%) pentru analiza la săptămâna 48: 1,6% (-2,2%; 5,3%) și pentru analiza la săptămâna 96: -0,4% (-4,6%; 3,8%); ambele valori ale p < 0,0001 (non-inferioritate la limita de 12%) din modelul regresiei logistice, inclusiv factori și studii de stratificare.

[†] Eșec virusologic în analiza de eficacitate coroborată: include subiecți cu rebound (încărcătură virală ≥ 50 copii/ml după ce au răspuns la tratament) sau care nu au obținut supresie (încărcătură virală neconfirmată < 50 copii/ml care fie au continuat tratamentul, fie au întrerupt tratamentul din cauza absenței sau pierderii eficacității)

[¶] de exemplu, pierduți în perioada de urmărire, non-complianță, retragerea consimțământului.

La săptămâna 96, modificarea medie față de valorile inițiale ale numărului de celule CD4 + a fost $+228 \times 10^6$ celule/l în brațul de tratament cu rilpivirină și de $+219 \times 10^6$ celule/l în brațul de tratament cu efavirenz în analiza coroborată a studiilor ECHO și THRIVE [diferență de tratament estimată (II 95%): 11,3 (-6,8; 29,4)].

În Tabelul 5 sunt prezentate rezultatele privind rezistența la pacienții cu eșec virusologic definit prin protocol și genotipurile pereche (la inițiere și eșec terapeutic) din analiza de rezistență coroborată la săptămâna 96.

Tabelul 5: Rezultatele privind rezistența în funcție de regimul optimizat pe bază de INNRT utilizat (date coroborate din studiile ECHO și THRIVE din analiza de rezistență coroborată la săptămâna 96)

| | tenofovir/ emtricitabină | zidovudină/ lamivudină | abacavir/ lamivudină | Toate* |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------|
| <i>Pacienți tratați cu rilpivirină</i> | | | | |
| Rezistență [#] la emtricitabină/lamivudină % (n/N) | 6,9 (38/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,4 (44/686) |
| Rezistență la rilpivirină % (n/N) | 6,5 (36/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,1 (42/686) |
| <i>Pacienți tratați cu efavirenz</i> | | | | |
| Rezistență la emtricitabină/lamivudină % (n/N) | 1,1 (6/546) | 1,9 (2/103) | 3,0 (1/33) | 1,3 (9/682) |
| Rezistență la efavirenz % (n/N) | 2,4 (13/546) | 2,9 (3/103) | 3,0 (1/33) | 2,5 (17/682) |

* Numărul pacienților cu eșec terapeutic și genotipuri pereche (la inițiere și eșec terapeutic) a fost 71, 11 și 4 pentru rilpivirină și 30, 10 și 2 pentru regimurile terapeutice cu efavirenz, tenofovir/emtricitabină, zidovudină/lamivudină și, respectiv abacavir/lamivudină

Rezistența a fost definită ca apariția oricărei mutații asociată cu rezistența și eșec terapeutic.

În general, a fost observată apariția rezistenței încrucișate la un alt INNRT aprobat (etravirină, efavirenz, nevirapină) la acei pacienți cu eșec terapeutic la rilpivirină și care au dezvoltat rezistența la rilpivirină.

Studiul TMC278-C204 a fost un studiu randomizat, controlat activ, de fază 2b la pacienți adulți infectați cu HIV-1 și netratați anterior cu antiretrovirale, alcătuit din 2 părți: o etapă inițială de tip parțial orb, pentru stabilire a dozei [tratament orb cu (rilpivirină)] până la 96 de săptămâni, urmată de o parte deschisă, de lungă durată. În etapa deschisă a studiului, pacienții repartizați randomizat inițial să li se administreze una dintre cele trei doze de rilpivirină, au fost tratați toți cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi în plus față de ROB, după stabilirea dozei pentru studiile de fază 3. În ambele etape ale studiului, la pacienții din brațul de control s-a administrat efavirenz 600 mg o dată pe zi în plus față de ROB. ROB a inclus 2 IN(t)RT stabiliți de către investigator: zidovudină în asociere cu lamivudină sau fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină.

Studiul TMC278-C204 a inclus 368 de pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior, care aveau valori plasmatiche ale ARN HIV-1 ≥ 5000 copii/ml, la care se administrase anterior ≤ 2 săptămâni de tratament cu un IN(t)RT sau inhibitor de protează, nu utilizaseră anterior INNRT, și la care s-a determinat sensibilitatea la IN(t)RT și absența mutațiilor specifice asociate cu rezistența la INNRT.

La 96 de săptămâni procentul pacienților cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml tratați cu rilpivirină 25 mg (N = 93) comparativ cu pacienții tratați cu efavirenz (N = 89) a fost de 76% și, respectiv 71%. Creșterea medie față de momentul inițial a numărului de celule CD4 + a fost de 146×10^6 celule/l la pacienții tratați cu rilpivirină 25 mg și de 160×10^6 celule/l la pacienții tratați cu efavirenz.

Dintre acei pacienți care au răspuns la tratament la săptămâna 96, un procent de 74% dintre pacienții care au primit rilpivirină au rămas cu încărcătură virală nedetectabilă (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) la săptămâna 240 față de 81% dintre pacienții care au primit efavirenz. Nu au fost identificate probleme referitoare la siguranță în cadrul analizei din săptămâna 240.

Copii și adolescenți

La subiecții copii și adolescenți, netratați anterior, cu vârsta între 12 și până la 18 ani

Farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea tratamentului cu rilpivirină 25 mg administrat o dată pe zi, în asociere cu ROB la alegerea investigatorului care conține doi INRT, au fost evaluate în Cohorta 1 a studiului TMC278 C213, un studiu de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, desfășurat la adolescenți cu infecție HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale și cu greutatea corporală de minimum 32 kg. Această analiză a inclus 36 pacienți care au efectuat cel puțin 48 săptămâni de tratament sau au întrerupt tratamentul mai devreme.

Vârsta medie a celor 36 subiecți a fost de 14,5 ani (interval: 12 -17 ani), iar 55,6% erau de sex feminin, 88,9% aparțineau rasei negre, iar 11,1% de origine asiatică. Media ARN HIV-1 plasmatic la momentul inițial a fost de $4,8 \log_{10}$ copii/ml, iar media numărului de celule CD4 + la momentul inițial a fost de 414×10^6 celule/l (interval: 25 până la 983×10^6 celule/l).

Tabelul 6 prezintă rezumatul rezultatelor virusologice la săptămânile 48 și 240 din studiul TMC278-C213 Cohorta 1. Șase subiecți au întrerupt tratamentul din cauza eșecului virusologic până la săptămâna 48 și 3 subiecți au întrerupt tratamentul după săptămâna 48. Un subiect a întrerupt din cauza unui eveniment advers în săptămâna 48, iar până la analiza din săptămâna 240 niciun alt subiect nu a mai întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse.

Tabelul 6: Rezultatele virusologice la subiecții adolescenți în TMC278-C213 Cohorta 1 – analiza din săptămâna 48 și săptămâna 240; ITT-TLOVR*

| | Săptămâna 48 N=36 | Săptămâna 240 N=32 |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Răspuns (ARN HIV-1 < 50 copii/ml confirmat) [§] | 72,2% (26/36) | 43,8% (14/32) |
| ≤ 100000 | 78,6% (22/28) | 48% (12/25) |
| > 100000 | 50% (4/8) | 28,6% (2/7) |
| Absența răspunsului | | |
| Eșec virusologic [±] | | |
| Global | 22,2% (8/36) | 50% (16/32) |
| ≤ 100000 | 17,9% (5/28) | 48% (12/25) |
| > 100000 | 37,5% (3/8) | 57,1% (4/7) |
| Creșterea numărului de celule CD4+ (media) | $201,2 \times 10^6$ celule/l | $113,6 \times 10^6$ celule/l |

N=număr de subiecți pe grup de tratament.

* Intenție de tratament, durată până la pierderea răspunsului virologic.

§ Subiecții au înregistrat răspuns virologic (două încărcături virale consecutive < 50 copii/ml) pe care l-au menținut până la săptămâna 48 și săptămâna 240.

± Eșec virusologic în analiza eficacității: Include subiecți cu rebound (încărcătură virală ≥ 50 copii/ml după ce au răspuns la tratament) sau care nu au obținut supresie (încărcătură virală neconfirmată < 50 copii/ml care fie au continuat tratamentul, fie au întrerupt tratamentul din cauza absenței sau pierderii eficacității).

Subiecți copii netratați anterior, cu vârsta între 6 și până la 12 ani

Farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dozelor de 12,5, 15 și 25 mg de rilpivirină, ajustate în funcție de greutate, administrate o dată pe zi, în asociere cu ROB la alegerea investigatorului, care conține doi INRT, au fost evaluate în Cohorta 2 a studiului TMC278-C213, un studiu de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, desfășurat la subiecți copii cu vârsta între 6 și până la 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 17 kg, infectați cu HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale. Analiza din săptămâna 48 a inclus 18 subiecți, 17 (94,4%) subiecți au efectuat perioada de tratament de 48 de săptămâni, iar 1 (5,6%) subiect a întrerupt tratamentul mai devreme din

cauza atingerii unui criteriu final de evaluare virusologic. Cei 18 subiecți au avut o vârstă mediană de 9,0 ani (interval între 6 și 11 ani) și o greutate mediană la momentul inițial de 25 kg (interval cuprins între 17 și 51 kg). 88,9% au aparținut rasei negre, iar 38,9 % au fost de sex feminin. Valoarea mediană a încărcăturii virale plasmatică inițiale a fost de 55 400 (interval între 567 și 149 000) copii/ml, iar valoarea mediană inițială absolută a numărului de celule CD4+ a fost de $432,5 \times 10^6$ celule/l (interval între 12 și $2\,068 \times 10^6$ celule/l).

În săptămâna 48, numărul de subiecți cu ARN HIV-1 <50 copii/ml a fost de 13/18 (72,2%), în timp ce 3/18 (16,7%) dintre subiecți au prezentat ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml. În săptămâna 48, doi subiecți au avut date lipsă privind încărcătura virală, dar au rămas în studiu. Încărcătura virală pentru acești 2 subiecți a fost de <50 copii/ml, după săptămâna 48. Creșterea mediană a CD4+ față de valoarea inițială a fost de 220×10^6 celule/l (interval între -520 și 635×10^6 celule/l) în săptămâna 48.

Subiecți copii cu vârsta între 2 și până la 12 ani, care au prezentat supresie virologică

Farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dozelor de 12,5, 15 și 25 mg de rilpivirină, ajustate în funcție de greutate, în asociere cu ROB la alegerea investigatorului, au fost evaluate în cadrul studiului TMC278HTX2002, un studiu de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, desfășurat la subiecți copii cu vârsta între 2 și până la 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 10 kg, infectați cu HIV-1 și cu supresie virologică. Toți participanții au finalizat tratamentul de 48 de săptămâni.

Cei 26 de subiecți au avut o vârstă mediană de 9,9 ani, 61,5% au fost de sex masculin, 50% aparțineau rasei negre, 26,9% asiatici, iar 23,1% caucazieni. Greutatea mediană la momentul inițial a fost de 28,1 kg (interval între 16 și 60 kg). Valoarea inițială a încărcăturii virale plasmatică HIV-1 a fost nedetectabilă (<50 copii/ml) la 25 (96,2%) dintre subiecți, iar 1 (3,8%) subiect a avut o valoare inițială a încărcăturii virale plasmatică ≥ 50 copii/ml (125 copii/ml). Valoarea mediană absolută a numărului de celule CD4+ a fost de $881,5 \times 10^6$ celule/l (interval între 458 și 1327×10^6 celule/l).

Toți cei 26 de subiecți tratați cu rilpivirină (în asociere cu ROB) au prezentat supresie virologică (încărcătură plasmatică virală <50 copii/ml) în săptămâna 48. Modificarea mediană a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial a fost de $-27,5 \times 10^6$ celule/l (interval cuprins între -275 și 279×10^6 celule/l) în săptămâna 48.

Sarcina

Rilpivirina, în asociere cu un regim terapeutic de fond, a fost evaluată într-un studiu clinic în care au fost incluse 19 femei, gravide în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină și postpartum. Datele farmacocinetice demonstrează că expunerea totală (ASC) la rilpivirină, ca parte a unui regim terapeutic antiretroviral a fost cu aproximativ 30% mai mică în timpul sarcinii comparativ cu perioada postpartum (6-12 săptămâni). În general, răspunsul virusologic s-a menținut pe parcursul studiului: dintre cele 12 paciente care au finalizat studiul, 10 paciente au obținut supresia virală la sfârșitul studiului; o creștere a încărcăturii virale a fost observată doar postpartum la celelalte 2 paciente, din care, cel puțin la una dintre paciente datorită unei aderențe suboptimale suspectate. Nu a avut loc nicio transmitere de la mamă la copil la niciunul din cei 10 sugari născuți din mame care au efectuat studiul și pentru care statutul HIV era disponibil. Rilpivirina a fost bine tolerată în timpul sarcinii și postpartum. Nu au existat date noi privind siguranța comparativ cu profilul de siguranță cunoscut al rilpivirinei la adulții infectați cu HIV-1 (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale rilpivirinei au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu vârsta de cel puțin 6 ani și cu o greutate de cel puțin 16 kg, infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale și care prezentau supresie virologică. Expunerea la rilpivirină a fost, în general, mai mică la pacienții infectați cu HIV-1 decât la subiecții sănătoși.

Absorbție

În urma administrării orale, concentrația plasmatică maximă de rilpivirină este atinsă, în general, după 4-5 ore. Biodisponibilitatea absolută a EDURANT este necunoscută.

Efectul alimentelor asupra absorbției

Expunerea la rilpivirină a fost cu aproximativ 40% mai mică atunci când EDURANT a fost administrat în condiții de repaus alimentar, comparativ cu o masă cu conținut caloric normal (533 kcal) sau cu o masă cu conținut caloric și lipidic crescut (928 kcal). Atunci când EDURANT a fost administrat numai împreună cu o băutură nutritivă cu conținut crescut de proteine, expunerile au fost cu 50% mai mici decât atunci când administrarea s-a făcut împreună cu alimente. **EDURANT trebuie administrat împreună cu alimente** pentru a obține o absorbție optimă. Administrarea EDURANT în condiții de repaus alimentar sau numai împreună cu o băutură nutritivă poate avea ca rezultat concentrații plasmatic scăzute de rilpivirină, care ar putea reduce efectul terapeutic al EDURANT (vezi pct. 4.2).

Distribuție

In vitro, rilpivirina este legată de proteinele plasmatic în proporție de aproximativ 99,7%, în special de albumină. Distribuția rilpivirinei în alte compartimente în afara celui plasmatic (de exemplu, lichidul cefalorahidian, secreții genitale) nu a fost evaluată la om.

Biotransformare

Studiile *in vitro* indică faptul că rilpivirina suferă în principal o metabolizare oxidativă mediată de sistemul enzimatic (CYP) 3A al citocromului P450.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rilpivirinei este de aproximativ 45 de ore. După administrarea orală a unei doze unice de rilpivirină marcată cu ¹⁴C, în medie 85% și 6,1% din radioactivitate poate fi regăsită în materiile fecale și, respectiv în urină. În materiile fecale rilpivirina nemodificată reprezintă, în medie, 25% din doza administrată. În urină au fost detectate numai cantități ne semnificative de rilpivirină nemodificată (< 1% din doză).

Informații suplimentare despre grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica rilpivirinei la copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și până la 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 16 kg, cu infecție HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale sau care prezentau supresie virologică, cărora li s-a administrat schema terapeutică recomandată cu doze de rilpivirină stabilite în funcție de greutate, a fost comparabilă sau mai mare (adică ASC este cu 39% mai mare, pe baza modelării farmacocinetice) decât cea obținută la pacienții adulți cu infecție HIV-1, netratați anterior.

Farmacocinetica rilpivirinei la copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate corporală mai mică de 16 kg nu a fost evaluată formal la pacienți.

Vârstnici

Analiza farmacocineticii populaționale la pacienții infectați cu HIV a arătat că farmacocinetica rilpivirinei nu diferă pe intervalul de vârstă evaluat (18-78 ani), cu numai 3 subiecți cu vârsta de 65 ani sau peste. La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei de EDURANT. EDURANT trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Sex

Nu au fost observate diferențe clinic relevante între bărbați și femei în ceea ce privește farmacocinetica rilpivirinei.

Rasă

Analiza populațională a farmacocineticii rilpivirinei la pacienții infectați cu HIV a arătat că rasa nu are niciun efect clinic relevant în ceea ce privește expunerea la rilpivirină.

Insuficiența hepatică

Rilpivirina este metabolizată și eliminată în principal de către ficat. Într-un studiu care a comparat 8 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh), cu 8 pacienți din grupul de control și alți 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) cu 8 pacienți din grupul de control, expunerea la doze repetate de rilpivirină a fost cu 47% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 5% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Cu toate acestea, în insuficiența hepatică moderată nu poate fi exclusă creșterea semnificativă a expunerii la rilpivirina liberă, activă farmacologic.

Nu este necesară ajustarea dozei, dar se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. EDURANT nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, EDURANT nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Analiza farmacocinetică populațională a indicat faptul că infecția concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau C nu are niciun efect clinic relevant asupra expunerii la rilpivirină.

Insuficiență renală

Farmacocinetica rilpivirinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală. Eliminarea rilpivirinei pe cale renală este neglijabilă. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal EDURANT trebuie utilizat cu precauție, deoarece concentrațiile plasmatice pot crește ca urmare a modificării absorbției medicamentului, distribuției și/sau metabolizării secundare disfuncției renale. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, asocierea dintre EDURANT și un inhibitor puternic al CYP3A poate fi utilizată numai dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile. Deoarece rilpivirina este legată în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil că va fi eliminată în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2).

Sarcină și postpartum

Expunerea la rilpivirina totală după administrarea de rilpivirină 25 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim terapeutic antiretroviral, a fost mai mică în timpul sarcinii (similară pentru al 2-lea și al 3-lea trimestru de sarcină) comparativ cu perioada postpartum (vezi Tabelul 7). Scăderea parametrilor farmacocinetici ai rilpivirinei nelegate (active) în timpul sarcinii comparativ cu perioada postpartum a fost mai puțin pronunțată decât în cazul rilpivirinei totale.

La femeile la care s-a administrat rilpivirină 25 mg o dată pe zi în timpul celui de al 2-lea trimestru de sarcină, valorile medii intra-individuale pentru valorile totale ale C_{max} ale rilpivirinei, ASC_{24h} și C_{min} au fost cu 21%, respectiv, 29% și 35% mai scăzute comparativ cu postpartum; în timpul celui de al 3-lea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} au fost cu 20%, respectiv, 31% și 42% mai scăzute comparativ cu postpartum.

Tabelul 7: Rezultatele farmacocinetice ale rilpivirinei totale după administrarea de rilpivirină 25 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral, în timpul celui de al 2-lea trimestru de sarcină, al 3-lea trimestru de sarcină și postpartum

| Rezultatele farmacocinetice ale rilpivirinei totale (medie \pm DS, t_{max} : mediană [interval]) | Postpartum (6-12 săptămâni) (n=11) | Al 2-lea trimestru de sarcină (n=15) | Al 3-lea trimestru de sarcină (n=13) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| C_{min} , ng/ml | 84,0 \pm 58,8 | 54,3 \pm 25,8 | 52,9 \pm 24,4 |

| | | | |
|----------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| C _{max} , ng/ml | 167 ± 101 | 121 ± 45,9 | 123 ± 47,5 |
| t _{max} , ore | 4,00 (2,03-25,08) | 4,00 (1,00-9,00) | 4,00 (2,00-24,93) |
| ASC _{24h} , ng x oră/ml | 2714 ± 1535 | 1792 ± 711 | 1762 ± 662 |

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

La rozătoare s-a observat toxicitate hepatică asociată cu inducția enzimelor hepatice. La câini s-au observat efecte asemănătoare colestazei.

Studii privind evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere

Studiile la animale nu au evidențiat dovezi privind toxicitate embrionară sau fetală relevantă și niciun efect asupra funcției de reproducere. La șobolani și iepuri rilpivirina nu a determinat teratogenitate. La șobolani și iepuri, expunerile (pe baza ASC) la care nu se constată nicio reacție adversă (NOAEL) la nivel embrio-fetal au fost de 15 și, respectiv 70 de ori mai mari decât expunerea la om (vârsta de cel puțin 12 ani și cu o greutate corporală de peste 32 kg), la doza recomandată de 25 mg o dată pe zi.

Carcinogenitate și mutagenitate

S-a evaluat potențialul carcinogen al rilpivirinei în urma administrării la șoareci și șobolani, prin gavaj oral, pe o perioadă de până la 104 săptămâni. La cele mai mici doze testate în studiile de carcinogenitate, expunerile sistemice (pe baza ASC) la rilpivirină au fost de 12 ori mai mari (la șoarece) și de 1,4 ori mai mari (la șobolani) față de expunerea așteptată la om, la o doză de 25 mg o dată pe zi. La șobolani nu au existat tumori asociate medicației. La șoareci, rilpivirina a fost asociată cu tumori hepatocelulare atât la masculi cât și la femele. Tumorile hepatocelulare observate la șoareci pot fi specifice rozătoarelor.

La testul de mutație inversă Ames *in vitro* și la testul *in vitro* de clastogenitate pe limfomul de șoarece, rilpivirina a avut rezultat negativ în absența și prezența unui sistem de activare metabolică. La șoarece, rilpivirina nu a indus anomalii cromozomiale în testul micronucleilor *in vivo*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică (E468)
Povidonă K30 (E1201)
Polisorbat 20
Celuloză microcristalină silicifiată (E460)
Stearat de magneziu (E470b)

Film

Lactoză monohidrat
Hipromeloză 2910 6 mPa.s (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3000
Triacetină (E1518)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) a 75 ml, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă (PP) și sigiliu cu linie de inducție.
Fiecare cutie conține un flacon cu 30 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/736/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 noiembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EDURANT 2,5 mg comprimate dispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat dispersabil conține rilpivirină 2,5 mg, sub formă de clorhidrat de rilpivirină.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat dispersabil conține lactoză monohidrat 5,51 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate dispersabile

Culoare albă până la aproape albă, rotunde, cu dimensiunea de 6,5 mm, marcate cu „TMC” pe una dintre fețe și cu “PED” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EDURANT, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și până la 18 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 14 kg și până la 25 kg, fără mutații cunoscute asociate cu rezistența la clasa inhibitorilor non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) și cu o încărcătură virală ARN HIV-1 ≤ 100000 copii/ml (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Utilizarea EDURANT trebuie să fie ghidată de testarea genotipică a rezistenței (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Doza recomandată de EDURANT la copiii și adolescenții cu vârsta între 2 și până la 18 ani se bazează pe greutatea corporală (vezi Tabelul 1). Comprimatele dispersabile de EDURANT 2,5 mg trebuie administrate doar copiilor și adolescenților cu o greutate corporală de cel puțin 14 kg și până la 25 kg. EDURANT **trebuie dispersat în apă și administrat împreună cu alimente** (vezi pct. 5.2).

Tabelul 1: Doza recomandată de EDURANT pentru copii și adolescenți

| Greutate corporală | Doză (o dată pe zi, împreună cu alimente) |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Cel puțin 14 kg și până la 20 kg | 12,5 mg o dată pe zi (cinci comprimate dispersabile de 2,5 mg) |
| Cel puțin 20 kg și până la 25 kg | 15 mg o dată pe zi (șase comprimate dispersabile de 2,5 mg) |

Comprimate filmate

EDURANT este disponibil și sub formă de comprimate de 25 mg. Comprimatele filmate de EDURANT 25 mg trebuie administrate pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 25 kg. S-a observat o diferență de biodisponibilitate între 1 comprimat filmat x 25 mg și 10 comprimate dispersabile x 2,5 mg, prin urmare acestea nu sunt interschimbabile.

Doze omise

Dacă pacientul a omis o doză de EDURANT și realizează acest lucru în decurs de 12 ore față de momentul la care trebuia administrată doza, pacientul trebuie să ia doza de medicament cât mai curând posibil, împreună cu alimente și apoi să continue schema obișnuită de administrare. Dacă pacientul a omis o doză de EDURANT și realizează acest lucru după mai mult de 12 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă, ci își va relua schema obișnuită de administrare.

Dacă un pacient prezintă vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea medicamentului, trebuie să ia o altă doză de EDURANT, împreună cu alimente. Dacă un pacient prezintă vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea medicamentului, nu este necesar ca pacientul să ia o altă doză de EDURANT până la următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

EDURANT a fost studiat preponderent la pacienții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei de rilpivirină la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, rilpivirina trebuie utilizată cu precauție. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, asocierea dintre rilpivirină și un inhibitor puternic al CYP3A (de exemplu, un inhibitor de proteaza HIV potențat de ritonavir) trebuie utilizată numai dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile (vezi pct. 5.2).

Tratamentul cu rilpivirină a determinat creșteri ușoare precoce ale valorilor medii ale creatininei serice, valori ce au rămas nemodificate de-a lungul timpului și nu au fost considerate clinic relevante (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Există date limitate privind utilizarea EDURANT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh). Nu este necesară ajustarea dozei de EDURANT la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. EDURANT trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. EDURANT nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, EDURANT nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea EDURANT la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu o greutate corporală sub 14 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Sarcină

În timpul sarcinii au fost observate expuneri mai scăzute la rilpivirină, prin urmare trebuie monitorizată îndeaproape încărcătura virală. Alternativ, poate fi luată în considerare trecerea la altă schemă de tratament antiretroviral (TAR) (vezi pct. 4.4, 4.6, 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Comprimatele dispersabile de EDURANT **trebuie dispersate în apă și administrate împreună cu alimente** (vezi pct. 5.2). Pacientul nu trebuie să mestece sau să înghită comprimatele dispersabile de EDURANT întregi. Pentru o administrare mai ușoară, amestecul dispersat poate fi diluat în continuare cu următoarele băuturi sau alimente cu consistență moale: apă, lapte, suc de portocale sau piure de mere. Trebuie urmate următoarele instrucțiuni:

- Puneți comprimatele într-o ceașcă, adăugați 5 ml (o linguriță) de apă la temperatura camerei. Nu zdrobiți comprimatele.
- Rotiți cu atenție ceașca pentru a dispersa comprimatele. Amestecul va începe să se tulbure.
- Luați imediat tot medicamentul preparat sau, pentru o administrare mai ușoară, adăugați încă 5 ml (o linguriță) de apă sau de lapte, suc de portocale sau piure de mere, la temperatura camerei. Rotiți și luați imediat tot medicamentul preparat. La nevoie, se poate folosi o lingură.

- Asigurați-vă că ați luat întreaga doză și că nu a rămas medicament în ceașcă; la nevoie, adăugați încă 5 ml (o linguriță) de apă sau din aceeași băutură (lapte, suc de portocale) sau piure de mere, roțiți și beți imediat.

Pacientul trebuie să ia imediat doza de medicament. Dacă nu este luat imediat, amestecul trebuie aruncat și trebuie preparată o nouă doză de medicament.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

EDURANT nu trebuie administrat concomitent cu următoarele medicamente, deoarece pot să apară scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină (ca urmare a inducției enzimactice a CYP3A sau a creșterii pH-ului gastric), ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic al EDURANT (vezi pct. 4.5):

- anticonvulsivante precum carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină
- antimicobacteriene precum rifampicină, rifapentină
- inhibitori ai pompei de protoni, precum omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- glucocorticoidul sistemic dexametazonă, cu excepția tratamentului cu doză unică
- sunătoare (*Hypericum perforatum*).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eșecul virusologic și dezvoltarea rezistenței

EDURANT nu a fost evaluat la pacienții cu eșec virusologic anterior la orice altă schemă terapeutică antiretrovirală. Lista mutațiilor de rezistență asociate rilpivirinei prezentată la pct. 5.1 are numai rolul de a orienta utilizarea EDURANT la pacienții netratați anterior.

În analiza de eficacitate coroborată a studiilor de fază 3, TMC278-C209 (ECHO) și TMC278-C215 (THRIVE), cu durată de 96 de săptămâni desfășurate la adulți, pacienții tratați cu rilpivirină cu o încărcătură virală inițială ARN HIV-1 > 100000 copii/ml au prezentat un risc mai mare de eșec virusologic (18,2% la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină față de 7,9% la pacienții din brațul de tratament cu efavirenz) comparativ cu pacienții cu o încărcătură virală inițială ARN HIV-1 ≤ 100000 copii/ml (5,7% la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină față de 3,6% la pacienții din brațul de tratament cu efavirenz). Cel mai mare risc de apariție a eșecului virusologic la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină a fost observat în primele 48 de săptămâni ale acestor studii (vezi pct. 5.1). Pacienții cu o încărcătură virală inițială ARN HIV 1 > 100000 copii/ml care au prezentat eșec virusologic, au avut o rată mai mare de apariție a rezistenței la tratamentul cu medicamente aparținând clasei de inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT). Mai mulți pacienți care au înregistrat eșec virusologic la tratamentul cu rilpivirină decât cei care au înregistrat eșec virusologic la tratamentul cu efavirenz au dezvoltat rezistență asociată la lamivudină/emtricitabină (vezi pct. 5.1).

În studiul TMC278-C213, constatările la copii și la adolescenți au fost în general în concordanță cu aceste date. În studiul TMC278HTX2002, nu au fost observate eșecuri virusologice (pentru detalii vezi pct. 5.1).

Doar pacienții cu potențial de a avea o bună aderență la terapia antiretrovirală trebuie tratați cu rilpivirină, deoarece aderența suboptimală poate conduce la apariția rezistenței și pierderea opțiunilor terapeutice viitoare.

Similar altor medicamente antiretrovirale, testarea rezistenței trebuie utilizată pentru a orienta utilizarea de rilpivirină (vezi pct. 5.1).

Cardiovascular

La doze mult mai mari decât cele terapeutice (75 și 300 mg o dată pe zi), rilpivirina a fost asociată cu prelungirea intervalului QTc pe electrocardiogramă (ECG) (vezi pct. 4.5, 4.8 și 5.2). La doza recomandată de 25 mg o dată pe zi, EDURANT nu este asociat cu un efect clinic relevant asupra intervalului QTc. EDURANT trebuie utilizat cu precauție în cazul administrării concomitente cu medicamente cu un risc cunoscut de producere a torsadei vârfurilor.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu imunodeficiență severă la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratamentul atunci când este necesar.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat până la momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Sarcina

EDURANT trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial. Au fost observate expuneri mai scăzute la rilpivirină în cazul administrării în timpul sarcinii a 25 mg rilpivirină în doză unică zilnică. În studii clinice de fază 3, expunerea mai redusă la rilpivirină, similară cu cea observată în timpul sarcinii, a fost asociată cu un risc crescut de eșec virusologic, prin urmare încărcătura virală trebuie monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.6, 5.1 și 5.2). Alternativ, poate fi luată în considerare trecerea la altă schemă de tratament antiretroviral (TAR).

Informații importante privind unele componente ale EDURANT

EDURANT conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care influențează expunerea la rilpivirină

Rilpivirina este metabolizată în principal de către izoenzimele (CYP) 3A ale citocromului P450. Medicamentele care induc sau inhibă activitatea CYP3A pot influența, astfel, clearance-ul rilpivirinei (vezi pct. 5.2). S-a observat că administrarea concomitentă de rilpivirină și medicamente care induc activitatea CYP3A scad concentrațiile plasmatice de rilpivirină, putând reduce efectul terapeutic al rilpivirinei.

S-a observat că administrarea concomitentă de rilpivirină și medicamente care inhibă CYP3A cresc concentrațiile plasmatice de rilpivirină.

Administrarea concomitentă de rilpivirină și medicamente care cresc pH-ul gastric poate determina concentrații plasmatice scăzute de rilpivirină, putând reduce efectul terapeutic al EDURANT.

Medicamente influențate de utilizarea rilpivirinei

La doza recomandată, este puțin probabil ca rilpivirina să aibă efecte clinic relevante asupra expunerii medicamentelor metabolizate de către izoenzimele CYP.

Rilpivirina inhibă glicoproteina P *in vitro* (CI₅₀ este 9,2 μM). Într-un studiu clinic, rilpivirina nu a afectat semnificativ farmacocinetica digoxinei. Totuși, nu se poate exclude complet că rilpivirina poate

crește expunerea la alte medicamente transportate de glicoproteina P care sunt mai sensibile la inhibarea gp-P intestinale, de exemplu dabigatran etexilat.

Rilpivirina este un inhibitor *in vitro* al transportorului MATE-2K cu $CI_{50} < 2,7$ nM. Implicațiile clinice ale acestei constatări nu sunt cunoscute în prezent.

Interacțiunile cunoscute și cele teoretice cu anumite medicamente antiretrovirale și non-antiretrovirale sunt enumerate în Tabelul 2.

Tabel cu interacțiuni

Studii privind interacțiunile au fost efectuate doar la adulți.

În Tabelul 2 sunt enumerate interacțiunile dintre rilpivirină și medicamentele administrate concomitent (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”, nu este cazul prin „NA”, interval de încredere prin „Î”).

Tabelul 2: INTERACȚIUNI ȘI RECOMANDĂRI DE DOZAJ ÎN CAZUL ADMINISTRĂRII CONCOMITENTE CU ALTE MEDICAMENTE

| Medicamente clasificate în funcție de aria terapeutică | Interacțiuni Media geometrică a modificării (%) | Recomandări privind administrarea concomitentă |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANTIINFECȚIOASE | | |
| Antiretrovirale | | |
| <i>HIV INRT/IN[t]/RT</i> | | |
| Didanozină* [#] 400 mg o dată pe zi | ASC didanozină ↑ 12% C _{min} didanozină NA C _{max} didanozină ↔ ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. Didanozina trebuie administrată cu cel puțin două ore înainte sau cel puțin patru ore după administrarea de rilpivirină. |
| Tenofovir disoproxil * [#] 245 mg o dată pe zi | ASC tenofovir ↑ 23% C _{min} tenofovir ↑ 24% C _{max} tenofovir ↑ 19% ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Alți INRT (abacavir, emtricitabină, lamivudină, stavudină și zidovudină) | Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante. | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| <i>HIV INNRT</i> | | |
| INNRT (delavirdină, efavirenz, etravirină, nevirapină) | Nu au fost studiate. | Nu se recomandă administrarea concomitentă de rilpivirină cu alte INNRT. |
| <i>IP HIV administrați concomitent cu o doză mică de ritonavir</i> | | |
| Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg o dată pe zi | ASC darunavir ↔ C _{min} darunavir ↓ 11% C _{max} darunavir ↔ ASC rilpivirină ↑ 130% C _{min} rilpivirină ↑ 178% C _{max} rilpivirină ↑ 79% (inhibarea izoenzimelor CYP3A) | Administrarea concomitentă de rilpivirină cu IP potențati cu ritonavir determină creșterea concentrațiilor plasmatice de rilpivirină, fără a fi necesară ajustarea dozei. |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lopinavir/ritonavir (capsule moi)*# 400/100 mg de două ori pe zi | ASC lopinavir ↔ C _{min} lopinavir ↓ 11% C _{max} lopinavir ↔ ASC rilpivirină ↑ 52% C _{min} rilpivirină ↑ 74% C _{max} rilpivirină ↑ 29% (inhibarea izoenzimelor CYP3A) | |
| Alți IP potențați (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir) | Nu au fost studiate. | |
| <i>IP HIV – fără administrare concomitentă cu o doză mică de ritonavir</i> | | |
| IP nepotențați (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir) | Nu au fost studiate. Se anticipează o expunere crescută la rilpivirină. (inhibarea izoenzimelor CYP3A) | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| <i>Antagoniști ai CCR5</i> | | |
| Maraviroc | Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante. | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| <i>HIV Inhibitorii de integrază</i> | | |
| Raltegravir* | ASC raltegravir ↑ 9% C _{min} raltegravir ↑ 27% C _{max} raltegravir ↑ 10% ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Alte antivirale | | |
| Ribavirină | Nu au fost studiate. Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase clinic relevante. | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Simeprevir* | ASC simeprevir ↔ C _{min} simeprevir ↔ C _{max} simeprevir ↑ 10% ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↑ 25% C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| ALTE MEDICAMENTE | | |
| ANTICONVULSIVANTE | | |
| Carbamazepină Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină | Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatiche de rilpivirină. (inducția izoenzimelor CYP3A) | Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu aceste anticonvulsivante deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). |

| MEDICAMENTE ANTIFUNGICE DE TIP DERIVAȚI DE AZOL | | |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ketoconazol* [#] 400 mg o dată pe zi | <p>ASC ketoconazol ↓ 24%</p> <p>C_{min} ketoconazol ↓ 66%</p> <p>C_{max} ketoconazol ↔</p> <p>(inducția CYP3A ca urmare a dozei mari de rilpivirină utilizată în studiu)</p> <p>ASC rilpivirină ↑ 49%</p> <p>C_{min} rilpivirină ↑ 76%</p> <p>C_{max} rilpivirină ↑ 30%</p> <p>(inhibarea izoenzimelor CYP3A)</p> | La dozele recomandate o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei atunci când rilpivirina este administrată concomitent cu ketoconazol. |
| Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol | <p>Nu au fost studiate. Administrarea concomitentă a EDURANT cu medicamente antifungice de tip derivați de azol poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de rilpivirină.</p> <p>(inhibarea izoenzimelor CYP3A)</p> | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| ANTIMICOBACTERIENE | | |
| Rifampicină* [#] 600 mg o dată pe zi | <p>ASC rifampicină ↔</p> <p>C_{min} rifampicină NA</p> <p>C_{max} rifampicină ↔</p> <p>ASC 25-desacetil-rifampicină ↓ 9%</p> <p>C_{min} 25-desacetil-rifampicină NA</p> <p>C_{max} 25-desacetil-rifampicină ↔</p> <p>ASC rilpivirină ↓ 80%</p> <p>C_{min} rilpivirină ↓ 89%</p> <p>C_{max} rilpivirină ↓ 69%</p> <p>(inducția izoenzimelor CYP3A)</p> | Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu rifampicină deoarece administrarea concomitentă este posibil să determine pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). |
| Rifapentină | <p>Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină.</p> <p>(inducția izoenzimelor CYP3A)</p> | Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu rifapentină deoarece administrarea concomitentă este posibil să determine pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). |
| ANTIBIOTICE MACROLIDICE | | |
| Claritromicină Eritromicină | <p>Nu au fost studiate. Se anticipează creșterea expunerii la rilpivirină.</p> <p>(inhibarea izoenzimelor CYP3A)</p> | Dacă este posibil, trebuie avute în vedere alternative precum azitromicina. |
| GLUCOCORTICOIZI | | |
| Dexametazonă (sistemică, cu excepția administrării unei doze unice) | <p>Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea dependentă de doză a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină.</p> <p>(inducția izoenzimelor CYP3A)</p> | Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu dexametazona sistemică (cu excepția unei doze unice) deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). Trebuie avute în vedere alternative, în special în cazul utilizării de lungă durată. |

| INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Omeprazol*# 20 mg o dată pe zi | ASC omeprazol ↓ 14% C _{min} omeprazol NA C _{max} omeprazol ↓ 14% ASC rilpivirină ↓ 40% C _{min} rilpivirină ↓ 33% C _{max} rilpivirină ↓ 40% (absorbție redusă din cauza creșterii pH-ului gastric) | Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni deoarece administrarea concomitentă este posibil să determine pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). |
| Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol | Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. (absorbție redusă din cauza creșterii pH-ului gastric) | |
| ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H ₂ | | |
| Famotidină*# 40 mg doză unică administrată cu 12 ore înainte de rilpivirină | ASC rilpivirină ↓ 9% C _{min} rilpivirină NA C _{max} rilpivirină ↔ | Administrarea concomitentă de rilpivirină și antagoniști de receptor H ₂ trebuie utilizată cu prudență deosebită. Trebuie utilizați doar antagoniștii receptorilor H ₂ care se pot administra o dată pe zi. Trebuie respectat un regim strict de dozaj, cu administrarea antagoniștilor receptorului H ₂ cu cel puțin 12 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după administrarea de rilpivirină. |
| Famotidină*# 40 mg doză unică administrată cu 2 ore înainte de rilpivirină | ASC rilpivirină ↓ 76% C _{min} rilpivirină NA C _{max} rilpivirină ↓ 85% (absorbție redusă din cauza creșterii pH-ului gastric) | |
| Famotidină*# 40 mg doză unică administrată la 4 ore după rilpivirină | ASC rilpivirină ↑ 13% C _{min} rilpivirină NA C _{max} rilpivirină ↑ 21% | |
| Cimetidină Nizatidină Ranitidină | Nu au fost studiate. (absorbție redusă din cauza creșterii pH-ului gastric) | |
| ANTIACIDE | | |
| Antiacide (de exemplu hidroxid de aluminiu sau magneziu, carbonat de calciu) | Nu au fost studiate. Se anticipează scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei. (absorbție redusă din cauza creșterii pH-ului gastric) | Administrarea concomitentă de rilpivirină și antiacide trebuie utilizată cu prudență deosebită. Antiacidele trebuie administrate numai cu cel puțin 2 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după administrarea de rilpivirină. |
| ANALGEZICE DE TIP NARCOTIC | | |
| Metadonă* 60-100 mg o dată pe zi, doză individualizată | ASC R(-) metadonă ↓ 16% C _{min} R(-) metadonă ↓ 22% C _{max} R(-) metadonă ↓ 14% ASC rilpivirină ↔* C _{min} rilpivirină ↔* C _{max} rilpivirină ↔* * pe baza determinărilor anterioare | Nu este necesară ajustarea dozei la inițierea administrării concomitente de metadonă cu rilpivirină. Cu toate acestea, se recomandă monitorizare clinică deoarece terapia de întreținere cu metadonă poate necesita ajustări la unii pacienți. |
| ANTIARITMICE | | |
| Digoxină* | ASC digoxină ↔ C _{min} digoxină NA C _{max} digoxină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANTICOAGULANTE | | |
| Dabigatran etexilat | Nu au fost studiate. Nu poate fi exclus riscul de creștere a concentrațiilor plasmatice ale dabigatran. (inhibarea gp-P intestinale) | Administrarea concomitentă de rilpivirină și dabigatran etexilat trebuie utilizată cu prudență. |
| ANTIDIABETICE | | |
| Metformină* 850 mg doză unică | metformină AUC ↔ metformină C _{min} NA metformină C _{max} ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| PRODUSE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE | | |
| Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nu au fost studiate. Se anticipează scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de rilpivirină. (inducția izoenzimelor CYP3A) | Rilpivirina nu trebuie utilizată concomitent cu produse ce conțin sunătoare, deoarece administrarea concomitentă poate determina pierderea efectului terapeutic al rilpivirinei (vezi pct. 4.3). |
| ANALGEZICE | | |
| Paracetamol*# 500 mg doză unică | ASC paracetamol ↔ C _{min} paracetamol NA C _{max} paracetamol ↔ ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↑ 26% C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| CONTRACEPTIVE ORALE | | |
| Etinilestradiol* 0,035 mg o dată pe zi Noretindronă* 1 mg o dată pe zi | ASC etinilestradiol ↔ C _{min} etinilestradiol ↔ C _{max} etinilestradiol ↑ 17% ASC noretindronă ↔ C _{min} noretindronă ↔ C _{max} noretindronă ↔ ASC rilpivirină ↔* C _{min} rilpivirină ↔* C _{max} rilpivirină ↔* * pe baza determinărilor anterioare | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| INHIBITORI AI HMG Co-A REDUCTAZEI | | |
| Atorvastatină*# 40 mg o dată pe zi | ASC atorvastatină ↔ C _{min} atorvastatină ↓ 15% C _{max} atorvastatină ↑ 35% rilpivirină ASC ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↓ 9% | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEI TIP 5 (PDE-5) | | |
| Sildenafil*# 50 mg doză unică | ASC sildenafil ↔ C _{min} sildenafil NA C _{max} sildenafil ↔ ASC rilpivirină ↔ C _{min} rilpivirină ↔ C _{max} rilpivirină ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Vardenafil Tadalafil | Nu au fost studiate. | Nu este necesară ajustarea dozei. |

* Interacțiunea dintre rilpivirină și medicament a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic. Toate celelalte interacțiuni medicamentoase prezentate sunt anticipate.

Acest studiu de interacțiune a fost efectuat cu o doză mai mare decât cele recomandate pentru rilpivirină, evaluând astfel efectul maxim asupra medicamentului administrat concomitent. Recomandarea de dozaj este valabilă pentru doza recomandată de rilpivirină, o dată pe zi.

† Acest studiu de interacțiune a fost efectuat cu o doză mai mare decât cele recomandate pentru rilpivirină.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Există informații limitate cu privire la potențialul unei interacțiuni farmacodinamice între rilpivirină și medicamente care prelungesc intervalul QTc pe ECG. Într-un studiu la subiecți sănătoși, s-a demonstrat că doze de rilpivirină mult mai mari decât cele terapeutice (75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi) determină prelungirea intervalului QTc pe ECG (vezi pct. 5.1). EDURANT trebuie utilizat cu prudență atunci când este administrat în asociere cu un medicament cu un risc cunoscut de torsada vârfurilor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea rilpivirinei la femeile gravide sunt moderate (între 300 și 1000 de rezultate obținute de la femei gravide) și nu indică toxicitate malformativă sau feto/neonatală (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2). În timpul sarcinii au fost observate expuneri mai scăzute la rilpivirină, prin urmare încărcătura virală trebuie monitorizată îndeaproape.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Utilizarea rilpivirinei poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rilpivirina se elimină în laptele uman. La șobolani, rilpivirina se elimină în lapte. Din cauza riscului potențial de reacții adverse la copiii alăptați, mamele trebuie sfătuite să nu alăpteze dacă utilizează rilpivirină.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu-și alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul rilpivirinei asupra fertilității la om. În studiile la animale nu au fost observate efecte clinic relevante asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

EDURANT nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la unii pacienți tratați cu EDURANT s-au raportat fatigabilitate, amețală și somnolență și trebuie avute în vedere la evaluarea capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe parcursul programului de dezvoltare clinică, (1368 de pacienți din studiile controlate de fază 3, TMC278-C209 (ECHO) și TMC278-C215 (THRIVE)), 55,7% dintre subiecți au prezentat cel puțin o reacție adversă la medicament (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse la medicament (RAM) ($\geq 2\%$) cel mai frecvent raportate care au fost cel puțin de intensitate moderată au fost: depresie (4,1%), cefalee (3,5%), insomnie (3,5%), erupții cutanate tranzitorii (2,3%), și dureri abdominale (2,0%). Cele mai frecvente RAM grave asociate tratamentului au fost raportate la 7 (1,0%) dintre pacienții tratați cu rilpivirină. Durata mediană a expunerii la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină și brațul de tratament cu efavirenz a fost de 104,3 și, respectiv 104,1 de săptămâni. Cele mai multe RAM au apărut în primele 48 de săptămâni de tratament.

Valorile anormale ale analizelor de laborator (grad 3 sau 4), selectate, apărute în urma tratamentului și care sunt considerate ca fiind RAM, raportate la pacienții tratați cu EDURANT au fost valori crescute ale amilazei pancreatice (3,8%), valori crescute ale AST (2,3%), valori crescute ale ALT (1,6%), valori crescute ale colesterolului LDL (în condiții de repaus alimentar, 1,5%), număr scăzut de leucocite (1,2%), valori crescute ale lipazelor (0,9%), valori crescute ale bilirubinemiei (0,7%), valori crescute ale trigliceridelor (în condiții de repaus alimentar, 0,6%), valori scăzute ale hemoglobinei (0,1%), număr scăzut de trombocite (0,1%) și valori crescute ale colesterolului total (în condiții de repaus alimentar, 0,1%).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

RAM raportate la pacienții adulți tratați cu rilpivirină sunt prezentate în Tabelul 3. RAM sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Tabelul 3: RAM raportate la pacienții adulți infectați cu HIV-1 netratați anterior cu antiretrovirale și care au fost tratați cu rilpivirină

(date cumulate din studiile de fază 3 ECHO și THRIVE la săptămâna 96) N = 686

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) | Categoria de frecvență | RAM (Rilpivirină+ ROB) |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic | frecvente | număr scăzut de leucocite valori scăzute ale hemoglobinei număr scăzut de trombocite |
| Tulburări ale sistemului imunitar | mai puțin frecvente | sindrom de reactivare imună |
| Tulburări metabolice și de nutriție | foarte frecvente | valori crescute ale colesterolului total (în condiții de repaus alimentar) valori crescute ale LDL-colesterolului (în condiții de repaus alimentar) |
| | frecvente | apetit alimentar redus concentrații crescute ale trigliceridelor (în condiții de repaus alimentar) |
| Tulburări psihice | foarte frecvente | insomnie |
| | frecvente | vise anormale depresie tulburări ale somnului stare depresivă |
| Tulburări ale sistemului nervos | foarte frecvente | cefalee amețeală |
| | frecvente | somnolență |
| Tulburări gastro-intestinale | foarte frecvente | greață concentrații crescute ale amilazei pancreatice |
| | frecvente | dureri abdominale vărsături concentrații crescute ale lipazei disconfort abdominal xerostomie |
| Afecțiuni hepato-biliare | foarte frecvente | concentrații crescute ale transaminazelor |
| | frecvente | valori crescute ale bilirubinemiei |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | frecvente | erupții cutanate tranzitorii |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | frecvente | fatigabilitate |

ROB = regim optimizat de bază

N = număr de subiecți

Valori anormale ale analizelor de laborator

În analiza la săptămâna 96 a studiilor clinice de fază 3 ECHO și THRIVE la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină, modificarea medie față de valorile inițiale ale colesterolului total (în condiții de repaus alimentar) a fost de 5 mg/dl, pentru HDL-colesterol (în condiții de repaus alimentar) de

4 mg/dl, pentru LDL-colesterol (în condiții de repaus alimentar) de 1 mg/dl, iar pentru trigliceride (în condiții de repaus alimentar) de -7 mg/dl.

Descrierea anumitor reacții adverse

Sindromul de reactivare imunitară

La pacienții infectați cu HIV, cu imunodeficiență severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta între 12 și până la 18 ani)

TMC278-C213 Cohorta 1

Evaluarea siguranței are la bază analiza la 48 săptămâni din studiul TMC278-C213 Cohorta 1, un studiu de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, în care 36 pacienți adolescenți cu infecție HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale și cu greutatea corporală de minimum 32 kg au fost tratați cu rilpivirină (25 mg o dată pe zi) în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.1). Durata mediană de expunere a pacienților a fost de 63,5 săptămâni. Nu au existat pacienți care să întrerupă tratamentul din cauza RAM. Nu au fost identificate RAM noi comparativ cu cele observate la pacienții adulți.

Majoritatea RAM au fost de grad 1 sau 2. Cel mai frecvent raportate RAM în studiul TMC278-C213 Cohorta 1 (toate gradele, în procent mai mare sau egal cu 10%) au fost cefaleea (19,4%), depresia (19,4%), somnolența (13,9%) și greața (11,1%). Nu au fost raportate anomalii ale valorilor de laborator de grad 3-4 pentru valorile AST/ALT sau RAM de grad 3-4 pentru valori crescute ale transaminazelor.

Nu au existat date noi privind siguranța medicamentului identificate în analiza din săptămâna 240 din studiul TMC278-C213 Cohorta 1 la adolescenți.

Copii (cu vârsta între 2 și până la 12 ani)

TMC278-C213 Cohorta 2

Cohorta 2 din studiul de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, TMC278-C213, a fost concepută pentru a evalua siguranța dozelor de 12,5, 15 și 25 mg de rilpivirină, ajustate în funcție de greutate, administrate o dată pe zi, în tratamentul antiretroviral la pacienții infectați cu HIV-1, netratați anterior, (cu vârsta între 6 și până la 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 17 kg) (vezi pct. 5.1). Durata mediană a expunerii pentru pacienți în analiza din săptămâna 48 (inclusiv prelungirea după săptămâna 48) a fost de 69,5 (interval între 35 și 218) săptămâni.

Toate RAM au fost ușoare sau moderate. RAM raportate la cel puțin 2 participanți, indiferent de gravitate, au fost: scădere a apetitului alimentar (3/18, 16,7%), vărsături (2/18, 11,1%), creșterea valorilor ALT (2/18, 11,1%), creșterea valorilor AST (2/18, 11,1%) și erupție cutanată tranzitorie (2/18, 11,1%). Nu au existat pacienți care să întrerupă tratamentul din cauza RAM. Nu au fost identificate RAM noi comparativ cu cele observate la adulți.

TMC278HTX2002

Studiul de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, TMC278HTX2002, a fost conceput pentru a evalua siguranța dozelor de 12,5, 15 și 25 mg de rilpivirină, ajustate în funcție de greutate, administrate o dată pe zi, la pacienții infectați cu HIV-1, ce prezintă supresie virologică, (cu vârsta între 2 și până la 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 10 kg) (vezi pct. 5.1). Durata mediană a expunerii pentru pacienți în analiza la săptămâna 48 a fost de 48,4 (interval între 47 și 52) săptămâni.

Toate RAM au fost ușoare sau moderate. RAM raportate la cel puțin 2 participanți, indiferent de gravitate, au fost: vărsături (4/26, 15,4%), dureri abdominale (3/26, 11,5%), greață (2/26, 7,7%),

creșterea valorilor ALT (3/26, 11,5%), creșterea valorilor AST (2/26, 7,7%) și scădere a apetitului alimentar (2/26, 7,7%). Nu au existat pacienți care să întrerupă tratamentul din cauza RAM. Nu au fost identificate RAM noi comparativ cu cele observate la adulți.

Siguranța și eficacitatea rilpivirinei la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu o greutate corporală sub 14 kg nu au fost stabilite.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

La pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitic B sau C tratați cu rilpivirină incidența creșterii valorilor enzimelor hepatice a fost mai mare decât la pacienții la care s-a administrat rilpivirină, dar care nu aveau o infecție concomitentă. Această constatare a fost valabilă și pentru brațul de tratament cu efavirenz. Expunerea farmacocinetică a rilpivirinei la pacienții cu o infecție concomitentă a fost comparabilă cu cea la pacienții fără infecție concomitentă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu EDURANT. Experiența privind supradozajul cu rilpivirină la om este limitată. Simptomele supradozajului pot include cefalee, greață, amețeală și/sau vise anormale. Tratamentul supradozajului cu rilpivirină constă din măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și ECG (intervalul QT) precum și a stării clinice a pacientului. Abordarea terapeutică ulterioară trebuie realizată în concordanță cu situația clinică sau conform recomandării centrului național de toxicologie, dacă este disponibilă. Deoarece rilpivirina este puternic legată de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să ducă la eliminarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AG05.

Mecanism de acțiune

Rilpivirina este un INNRT diarilpirimidinic al HIV-1. Activitatea rilpivirinei este mediată prin inhibarea necompetitivă a reverstranscriptazei (RT) HIV-1. Rilpivirina nu inhibă polimerazele celulare α , β și γ ale ADN-ului uman.

Activitatea antivirală *in vitro*

Rilpivirina a prezentat activitate împotriva tulpinilor de laborator HIV-1 de tip sălbatic într-o linie de celule T infectate acut, cu o valoare mediană CE_{50} pentru HIV-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng/ml). Deși rilpivirina a demonstrat *in vitro* o activitate limitată împotriva HIV-2, cu valori ale CE_{50} ce variază de la 2510 până la 10830 nM (între 920 și 3970 ng/ml), în absența datelor clinice nu se recomandă tratamentul infecției cu HIV-2 folosind rilpivirina.

De asemenea, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală împotriva unui număr mare de izolate primare HIV-1 grup M (subtipul A, B, C, D, F, G, H), cu valori ale CE_{50} ce variază de la 0,07 până la 1,01 nM (0,03 până la 0,37 ng/ml) și izolate primare grup O cu valori ale CE_{50} ce variază de la 2,88 până la 8,45 nM (1,06 până la 3,10 ng/ml).

Rezistența

În cultură celulară

Au fost selectate în culturi de celule, tulpini rezistente la rilpivirină începând cu cele HIV-1 de tip sălbatic de diferite origini și subtipuri precum și HIV-1 rezistente la INNRT. Cel mai frecvent observate mutații asociate cu rezistența care au apărut au inclus L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C și M230I.

Rezistența la rilpivirină a fost determinată ca o modificare a valorii factorului de multiplicare (FM) al CE_{50} peste pragul biologic (BCO) al testului.

La subiecții adulți netratați anterior

Pentru analiza rezistenței a fost folosită o definiție mai largă a eșecului virusologic față de analiza principală a eficacității. În cadrul analizei coroborate a rezistenței din studiile de fază 3 la săptămâna 48, un număr de 62 (dintr-un total de 72) eșecuri virusologice în brațul de tratament cu rilpivirină aveau date de rezistență la momentul inițial și la momentul eșecului. În această analiză, mutațiile asociate rezistenței (MAR) asociate cu rezistența la INNRT care au apărut în cel puțin 2 eșecuri virusologice la rilpivirină au fost: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y și F227C. În cadrul studiilor, prezența mutațiilor V90I și V189I la momentul inițial nu a influențat răspunsul. Substituția E138K a apărut cel mai frecvent în timpul tratamentului cu rilpivirină, asociată în mod frecvent cu substituția M184I. În analiza la 48 de săptămâni, 31 dintre cei 62 de pacienți cu eșec virusologic la rilpivirină au avut MAR concomitente la INNRT și INRT; la 17 dintre cei 31 de pacienți a fost observată asocierea de E138K și M184I. Cele mai frecvente mutații au fost aceleași, atât în analiza de la săptămâna 48, cât și la săptămâna 96.

În analiza de rezistență coroborată la săptămâna 96 au fost observate rate mai mici de eșec virusologic în ultimele 48 de săptămâni comparativ cu primele 48 de săptămâni ale tratamentului. În analiza de la săptămâna 48 până la săptămâna 96, au fost identificate 24 (3,5%), respectiv 14 (2,1%) eșecuri virusologice suplimentare la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină, respectiv efavirenz. Dintre aceste eșecuri virusologice, 9 din 24 și respectiv 4 din 14 au fost observate la pacienți cu încărcătură virală inițială < 100000 copii/ml.

La subiecții copii și adolescenți netratați anterior, cu vârsta între 12 și până la 18 ani

În analiza de rezistență la săptămâna 240 a Cohortei 1 a studiului TMC278-C213, au fost observate mutații asociate rezistenței la rilpivirină (MAR) la 46,7% (7/15) dintre subiecții care au înregistrat eșec virusologic și care aveau date genotipice ulterioare momentului inițial. Toți subiecții cu MAR la rilpivirină aveau, de asemenea, cel puțin 1 mutație asociată cu rezistența la INRT la ultima evaluare ulterioară momentului inițial cu date genotipice.

La subiecții copii netratați anterior, cu vârsta între 6 și până la 12 ani

În analiza finală de rezistență a Cohortei 2 a studiului TMC278-C213, MAR la rilpivirină au fost observate la 83,3% (5/6) dintre subiecții care aveau date genotipice ulterioare momentului inițial; dintre acestea, 2/6 au apărut în primele 48 de săptămâni, iar 4 subiecți cu MAR la rilpivirină aveau, de asemenea, cel puțin 1 mutație asociată cu rezistența la INRT la ultima evaluare ulterioară momentului inițial cu date genotipice.

La subiecții copii cu supresie virologică, cu vârsta între 2 și până la 12 ani

În studiul TMC278HTX2002, niciun subiect nu a prezentat eșec virusologic și nu s-a observat rezistență la tratament.

Având în vedere toate datele disponibile *in vitro* și *in vivo* la pacienții netratați anterior, următoarele mutații asociate rezistenței, atunci când sunt prezente la momentul inițial, pot să influențeze activitatea

rilpivirinei: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V189L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I și M230L. Aceste mutații asociate rezistenței la rilpivirină trebuie folosite numai pentru a orienta utilizarea EDURANT la pacienții netratați anterior. Aceste mutații asociate rezistenței provin din date *in vivo* obținute numai de la pacienți netratați anterior și, în consecință, nu pot să fie utilizate pentru a anticipa activitatea rilpivirinei la subiecții care au înregistrat eșec terapeutic la tratamentul cu medicamente antiretrovirale.

Similar altor medicamente antiretrovirale, testarea rezistenței trebuie folosită pentru a orienta utilizarea EDURANT.

Rezistența încrucișată

Virus mutant la INNRT dependent de poziționare

La un număr de 67 de tulpini de laborator de HIV 1 recombinant cu o mutație asociată rezistenței în pozițiile RT asociate cu rezistența la INNRT, inclusiv cele mai frecvent întâlnite K103N și Y181C, rilpivirina a demonstrat activitate antivirală împotriva a 64 (96%) dintre aceste tulpini. Singurele mutații asociate rezistenței asociate cu o pierdere a sensibilității la rilpivirină au fost: K101P, Y181I și Y181V. Substituția K103N nu a determinat reducerea susceptibilității la rilpivirină de la sine, dar asocierea de K103N și L100I a dus la o reducere de 7 ori a susceptibilității la rilpivirină.

Izolate clinice recombinante

Rilpivirina și-a menținut sensibilitatea ($FM \leq BCO$) în cazul a 62% din 4786 izolate clinice recombinante de HIV-1 rezistente la efavirenz și/sau nevirapină.

Tratamentul pacienților adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior

În analiza de rezistență coroborată la săptămâna 96 a studiilor de fază 3 (ECHO și THRIVE), 42 dintre cei 86 de subiecți cu eșec virusologic la rilpivirină au demonstrat apariția rezistenței la tratamentul cu rilpivirină (analiza genotipică). La acești pacienți a fost observată apariția rezistenței fenotipice încrucișate la alți INNRT, după cum urmează: 32/42 etravirină, 30/42 efavirenz și 16/42 nevirapină. La pacienții cu încărcătură virală inițială ≤ 100000 copii/ml, 9 din 27 de pacienți cu eșec virusologic la rilpivirină au prezentat rezistență la tratamentul cu rilpivirină (analiza genotipică), cu următoarea frecvență de apariție a rezistenței fenotipice încrucișate: 4/9 etravirină, 3/9 efavirenz și 1/9 nevirapină.

Efecte asupra electrocardiografei

Efectul rilpivirinei la doza recomandată de 25 mg o dată pe zi asupra intervalului QTcF a fost evaluat într-un studiu randomizat, controlat placebo și activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) și încrucișat, efectuat la 60 de adulți sănătoși, cu 13 măsurători într-un interval de 24 de ore de la atingerea stării de echilibru. La doza recomandată de 25 mg o dată pe zi, EDURANT nu este asociat cu un efect clinic relevant asupra intervalului QTc.

La adulți sănătoși, atunci când au fost administrate doze mult mai mari de rilpivirină decât doza terapeutică, de 75 mg o dată pe zi și 300 mg o dată pe zi, diferențele maxime ajustate în funcție de durata medie (limita superioară a intervalului de încredere 95%) ale intervalul QTcF față de placebo după corecția de bază a fost de 10,7 (15,3) și, respectiv 23,3 (28,4) ms. Administrarea a 75 mg și 300 mg de rilpivirină o dată pe zi a determinat o valoare medie a C_{max} la starea de echilibru de aproximativ 2,6 ori și, respectiv 6,7 ori mai mare decât valoarea medie a C_{max} la starea de echilibru observată la doza recomandată de rilpivirină, de 25 mg o dată pe zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Adulți

Subiecți adulți, netratați anterior

Dovezile privind eficacitatea rilpivirinei se bazează pe analiza datelor la săptămâna 96, provenind din 2 studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate activ, de fază 3, și anume TMC278-C209 (ECHO) și TMC278-C215 (THRIVE). Studiile au fost identice ca design, cu excepția regimului optimizat de bază (ROB). În analiza de eficacitate la săptămâna 96, rata răspunsului virusologic [încărcătură virală

nedetectabilă confirmată (ARN HIV-1 < 50 copii/ml)] a fost evaluată la pacienții tratați cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi adăugat unui ROB, în comparație cu pacienții tratați cu efavirenz 600 mg o dată pe zi adăugat unui ROB. În fiecare dintre aceste studii s-a demonstrat o eficacitate similară a rilpivirinei, demonstrând astfel non-inferioritatea față de efavirenz.

Au fost incluși pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale și care aveau valori plasmatiche de ARN HIV-1 ≥ 5000 copii/ml și au fost evaluați pentru determinarea sensibilității la IN(t)RT și pentru absența mutațiilor specifice asociate cu rezistența la INNRT. În cadrul studiului ECHO, ROB a fost stabilit cu următoarele IN(t)RT: fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină. În cadrul studiului THRIVE, ROB a constat din 2 IN(t)RT stabiliți de către investigator: fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină sau zidovudină în asociere cu lamivudină sau abacavir în asociere cu lamivudină. În studiul ECHO, repartizarea randomizată a fost stratificată în funcție de screening-ul încărcăturii virale. În studiul THRIVE, repartizarea randomizată a fost stratificată în funcție de screening-ul încărcăturii virale și de ROB cu IN(t)RT.

Această analiză a inclus 690 de pacienți în studiul ECHO și 678 de pacienți în studiul THRIVE, care au încheiat cele 96 de săptămâni de tratament sau au întrerupt prematur studiul.

În analiza coroborată a studiilor ECHO și THRIVE, datele demografice și parametrii la includerea în studiu au fost echilibrate între brațul de tratament cu rilpivirină și brațul de tratament cu efavirenz. Tabelul 4 prezintă caracteristicile inițiale ale bolii la pacienții din brațele de tratament cu rilpivirină și efavirenz.

Tabelul 4: Caracteristicile inițiale ale bolii la subiecții adulți infectați cu HIV-1 și netratați anterior cu antiretrovirale din studiile ECHO și THRIVE (analiză coroborată)

| | Date coroborate din studiile ECHO și THRIVE | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| | Rilpivirină + ROB N = 686 | Efavirenz + ROB N = 682 |
| Caracteristicile inițiale ale bolii | | |
| Valoarea mediană plasmatică inițială a ARN HIV-1 (interval), log ₁₀ copii/ml | 5,0 (2-7) | 5,0 (3-7) |
| Valoarea mediană inițială a numărului de celule CD4+ (interval), x 10 ⁶ celule/l | 249 (1-888) | 260 (1-1137) |
| Procentul de subiecți cu: Infecție concomitentă cu virusul hepatitic B/C | 7,3% | 9,5% |
| Procentul de pacienți cu următoarele scheme de regim optimizat de bază: | | |
| fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină | 80,2% | 80,1% |
| zidovudină în asociere cu lamivudină | 14,7% | 15,1% |
| abacavir în asociere cu lamivudină | 5,1% | 4,8% |

ROB=regim optimizat de bază

Tabelul 5 de mai jos prezintă rezultatele analizei de eficacitate la săptămâna 48 și săptămâna 96, la pacienții tratați cu rilpivirină și la cei tratați cu efavirenz, provenite din datele coroborate din studiile ECHO și THRIVE. Rata de răspuns (încărcătură virală nedetectabilă confirmată ARN HIV-1 < 50copii/ml) la săptămâna 96 a fost comparabilă între brațul de tratament cu rilpivirină și brațul de tratament cu efavirenz. Incidența eșecului virusologic la săptămâna 96 a fost mai mare la pacienții din brațul de tratament cu rilpivirină față de pacienții din brațul de tratament cu efavirenz; cu toate acestea, cele mai multe eșecuri virusologice au apărut în timpul primelor 48 de săptămâni de tratament. La 96 de săptămâni, întreruperea din cauza evenimentelor adverse a fost mai frecventă la pacienții din brațul de tratament cu efavirenz față de brațul de tratament cu rilpivirină. Cele mai multe dintre aceste întreruperi au apărut în primele 48 de săptămâni de tratament.

Tabelul 5: Rezultatul virusologic al tratamentului la subiecții adulți repartizați randomizat în studiile ECHO și THRIVE
(date coroborate din analiza la săptămâna 48 (inițial) și săptămâna 96; ITT-TLOVR*)

| | Rezultatele analizei la săptămâna 48 | | | Rezultatele analizei la săptămâna 96 | | |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|
| | Rilpivirină + ROB N = 686 | Efavirenz + ROB N = 682 | Diferența observată (ÎI 95%)[±] | Rilpivirină + ROB N = 686 | Efavirenz + ROB N = 682 | Diferența observată (ÎI 95%)[±] |
| Răspuns (ARN HIV-1 < 50 copii/ml confirmat) [§] | 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) |
| Absența răspunsului | | | | | | |
| Eșec virusologic [†] | | | | | | |
| Global | 9,0% (62/686) | 4,8% (33/682) | ND | 11,5% (79/686) | 5,9% (40/682) | ND |
| ≤ 100000 | 3,8% (14/368) | 3,3% (11/330) | ND | 5,7% (21/368) | 3,6% (12/329) | ND |
| > 100000 | 15,1% (48/318) | 6,3% (22/352) | ND | 18,2% (58/318) | 7,9% (28/353) | ND |
| Deces | 0,1% (1/686) | 0,4% (3/682) | ND | 0,1% (1/686) | 0,9% (6/682) | ND |
| Întrerupere din cauza evenimentelor adverse (EA) | 2,0% (14/686) | 6,7% (46/682) | ND | 3,8% (26/682) | 7,6% (52/682) | ND |
| Întrerupere din alte motive care nu țin de evenimente adverse | 4,5% (31/686) | 5,7% (39/682) | ND | 7,0% (48/682) | 8,1% (55/682) | ND |
| Răspuns pe subcategorii | | | | | | |
| Pe baza tratamentului de fond cu INRT | | | | | | |
| Tenofovir/emtricitabină | 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) |
| Zidovudină/lamivudină | 87,1% (88/101) | 80,6% (83/103) | 6,5 (-3,6; 16,7) | 81,2% (82/101) | 76,7% (79/103) | 4,5% (-6,8; 15,7) |
| Abacavir/lamivudină | 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) |
| Pe baza încărcăturii virale inițiale (copii/ml) | | | | | | |
| ≤ 100000 | 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) |
| > 100000 | 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) |
| Pe baza nivelului de celule CD4 (× 10⁶ celule/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) |

ROB = regim optimizat de bază; ÎI = interval de încredere; N = număr de subiecți pe grup de tratament; ND = nedeterminat

* Intenție de tratament, durata până la pierderea răspunsului virologic.

[±] Pe baza aproximării uzuale

[§] Subiecții au înregistrat răspuns virologic (două încărcături virale consecutive < 50 copii/ml) pe care l-au menținut până la săptămâna 48/96.

[#] Diferența anticipată a ratelor de răspuns (ÎI 95%) pentru analiza la săptămâna 48: 1,6% (-2,2%; 5,3%) și pentru analiza la săptămâna 96: -0,4% (-4,6%; 3,8%); ambele valori ale p < 0,0001 (non-inferioritate la limita de 12%) din modelul regresiei logistice, inclusiv factori și studii de stratificare.

[†] Eșec virusologic în analiza de eficacitate coroborată: include subiecți cu rebound (încărcătură virală ≥ 50 copii/ml după ce au răspuns la tratament) sau care nu au obținut supresie (încărcătură virală neconfirmată < 50 copii/ml care fie au continuat tratamentul, fie au întrerupt tratamentul din cauza absenței sau pierderii eficacității)

[¶] de exemplu, pierduți în perioada de urmărire, non-complianță, retragerea consimțământului.

La săptămâna 96, modificarea medie față de valorile inițiale ale numărului de celule CD4 + a fost $+228 \times 10^6$ celule/l în brațul de tratament cu rilpivirină și de $+219 \times 10^6$ celule/l în brațul de tratament cu efavirenz în analiza coroborată a studiilor ECHO și THRIVE [diferență de tratament estimată (II 95%): 11,3 (-6,8; 29,4)].

În Tabelul 6 sunt prezentate rezultatele privind rezistența la pacienții cu eșec virusologic definit prin protocol și genotipurile pereche (la inițiere și eșec terapeutic) din analiza de rezistență coroborată la săptămâna 96.

Tabelul 6: Rezultatele privind rezistența în funcție de regimul optimizat pe bază de INNRT utilizat (date coroborate din studiile ECHO și THRIVE din analiza de rezistență coroborată la săptămâna 96)

| | tenofovir/ emtricitabină | zidovudină/ lamivudină | abacavir/ lamivudină | Toate* |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------|
| <i>Pacienți tratați cu rilpivirină</i> | | | | |
| Rezistență [#] la emtricitabină/lamivudină % (n/N) | 6,9 (38/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,4 (44/686) |
| Rezistență la rilpivirină % (n/N) | 6,5 (36/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,1 (42/686) |
| <i>Pacienți tratați cu efavirenz</i> | | | | |
| Rezistență la emtricitabină/lamivudină % (n/N) | 1,1 (6/546) | 1,9 (2/103) | 3,0 (1/33) | 1,3 (9/682) |
| Rezistență la efavirenz % (n/N) | 2,4 (13/546) | 2,9 (3/103) | 3,0 (1/33) | 2,5 (17/682) |

* Numărul pacienților cu eșec terapeutic și genotipuri pereche (la inițiere și eșec terapeutic) a fost 71, 11 și 4 pentru rilpivirină și 30, 10 și 2 pentru regimurile terapeutice cu efavirenz, tenofovir/emtricitabină, zidovudină/lamivudină și, respectiv abacavir/lamivudină

Rezistența a fost definită ca apariția oricărei mutații asociată cu rezistența și eșec terapeutic.

În general, a fost observată apariția rezistenței încrucișate la un alt INNRT aprobat (etravirină, efavirenz, nevirapină) la acei pacienți cu eșec terapeutic la rilpivirină și care au dezvoltat rezistența la rilpivirină.

Studiul TMC278-C204 a fost un studiu randomizat, controlat activ, de fază 2b la pacienți adulți infectați cu HIV-1 și netratați anterior cu antiretrovirale, alcătuit din 2 părți: o etapă inițială de tip parțial orb, pentru stabilire a dozei [tratament orb cu (rilpivirină)] până la 96 de săptămâni, urmată de o parte deschisă, de lungă durată. În etapa deschisă a studiului, pacienții repartizați randomizat inițial să li se administreze una dintre cele trei doze de rilpivirină, au fost tratați toți cu rilpivirină 25 mg o dată pe zi în plus față de ROB, după stabilirea dozei pentru studiile de fază 3. În ambele etape ale studiului, la pacienții din brațul de control s-a administrat efavirenz 600 mg o dată pe zi în plus față de ROB. ROB a inclus 2 IN(t)RT stabiliți de către investigator: zidovudină în asociere cu lamivudină sau fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină.

Studiul TMC278-C204 a inclus 368 de pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior, care aveau valori plasmatice ale ARN HIV-1 ≥ 5000 copii/ml, la care se administrase anterior ≤ 2 săptămâni de tratament cu un IN(t)RT sau inhibitor de protează, nu utilizaseră anterior INNRT, și la care s-a determinat sensibilitatea la IN(t)RT și absența mutațiilor specifice asociate cu rezistența la INNRT.

La 96 de săptămâni procentul pacienților cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml tratați cu rilpivirină 25 mg (N = 93) comparativ cu pacienții tratați cu efavirenz (N = 89) a fost de 76% și, respectiv 71%. Creșterea medie față de momentul inițial a numărului de celule CD4 + a fost de 146×10^6 celule/l la pacienții tratați cu rilpivirină 25 mg și de 160×10^6 celule/l la pacienții tratați cu efavirenz.

Dintre acei pacienți care au răspuns la tratament la săptămâna 96, un procent de 74% dintre pacienții care au primit rilpivirină au rămas cu încărcătură virală nedetectabilă (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) la săptămâna 240 față de 81% dintre pacienții care au primit efavirenz. Nu au fost identificate probleme referitoare la siguranță în cadrul analizei din săptămâna 240.

Copii și adolescenți

La subiecții copii și adolescenți cu vârsta între 12 și până la 18 ani, netratați anterior

Farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea tratamentului cu rilpivirină 25 mg administrat o dată pe zi, în asociere cu ROB la alegerea investigatorului care conține doi INRT, au fost evaluate în Cohorta 1 a studiului TMC278 C213, un studiu de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, desfășurat la adolescenți cu infecție HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale și cu greutatea corporală de minimum 32 kg. Această analiză a inclus 36 pacienți care au efectuat cel puțin 48 săptămâni de tratament sau au întrerupt tratamentul mai devreme.

Vârsta mediană a celor 36 subiecți a fost de 14,5 ani (interval: 12 -17 ani), iar 55,6% erau de sex feminin, 88,9% aparțineau rasei negre, iar 11,1% de origine asiatică. Media ARN HIV-1 plasmatic la momentul inițial a fost de 4,8 log₁₀ copii/ml, iar media numărului de celule CD4 + la momentul inițial a fost de 414 x 10⁶ celule/l (interval: 25 până la 983 x 10⁶ celule/l).

Tabelul 7 prezintă rezumatul rezultatelor virusologice la săptămânile 48 și 240 din studiul TMC278-C213 Cohorta 1. Șase subiecți au întrerupt tratamentul din cauza eșecului virusologic până la săptămâna 48 și 3 subiecți au întrerupt tratamentul după săptămâna 48. Un subiect a întrerupt din cauza unui eveniment advers în săptămâna 48, iar până la analiza din săptămâna 240 niciun alt subiect nu a mai întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse.

Tabelul 7: Rezultatele virusologice la subiecții adolescenți în TMC278-C213 Cohorta 1 – analiza din săptămâna 48 și săptămâna 240; ITT-TLOVR*

| | Săptămâna 48 N=36 | Săptămâna 240 N=32 |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Răspuns (ARN HIV-1 < 50 copii/ml confirmat) [§] | 72,2% (26/36) | 43,8% (14/32) |
| ≤ 100000 | 78,6% (22/28) | 48% (12/25) |
| > 100000 | 50% (4/8) | 28,6% (2/7) |
| Absența răspunsului | | |
| Eșec virusologic [±] | | |
| Global | 22,2% (8/36) | 50% (16/32) |
| ≤ 100000 | 17,9% (5/28) | 48% (12/25) |
| > 100000 | 37,5% (3/8) | 57,1% (4/7) |
| Creșterea numărului de celule CD4+ (media) | 201,2 × 10 ⁶ celule/l | 113,6 × 10 ⁶ celule/l |

N=număr de subiecți pe grup de tratament.

* Intenție de tratament, durată până la pierderea răspunsului virologic.

§ Subiecții au înregistrat răspuns virologic (două încărcături virale consecutive < 50 copii/ml) pe care l-au menținut până la săptămâna 48 și săptămâna 240.

± Eșec virusologic în analiza eficacității: Include subiecți cu rebound (încărcătură virală ≥ 50 copii/ml după ce au răspuns la tratament) sau care nu au obținut supresie (încărcătură virală neconfirmată < 50 copii/ml care fie au continuat tratamentul, fie au întrerupt tratamentul din cauza absenței sau pierderii eficacității).

Subiecți copii cu vârsta între 6 și până la 12 ani, netratați anterior

Farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dozelor de 12,5, 15 și 25 mg de rilpivirină, ajustate în funcție de greutate, administrate o dată pe zi, în asociere cu ROB la alegerea investigatorului care conține doi INRT, au fost evaluate în Cohorta 2 a studiului TMC278-C213, un studiu de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, desfășurat la subiecți copii cu vârsta între 6 și până la 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 17 kg, infectați cu HIV-1 și netratați anterior cu antiretrovirale. Analiza din săptămâna 48 a inclus 18 subiecți, 17 (94,4%) subiecți au efectuat perioada de tratament de 48 de săptămâni, iar 1 (5,6%) subiect a întrerupt tratamentul mai devreme din cauza

atingerii unui criteriu final de evaluare virusologic. Cei 18 subiecți au avut o vârstă mediană de 9,0 ani (interval între 6 și 11 ani) și o greutate mediană la momentul inițial de 25 kg (interval cuprins între 17 și 51 kg). 88,9% aparțineau rasei negre, iar 38,9 % au fost de sex feminin. Valoarea mediană a încărcăturii virale plasmatică inițială a fost de 55 400 (interval între 567 și 149 000) copii/ml, iar valoarea mediană inițială absolută a numărului de celule CD4+ a fost de $432,5 \times 10^6$ celule/l (interval între 12 și $2\,068 \times 10^6$ celule/l).

În săptămâna 48, numărul de subiecți cu ARN HIV-1 <50 copii/ml a fost de 13/18 (72,2%), în timp ce 3/18 (16,7%) dintre subiecți au prezentat ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml. În săptămâna 48, doi subiecți au avut date lipsă privind încărcătura virală, dar au rămas în studiu. Încărcătura virală pentru acești 2 participanți a fost de <50 copii/ml, după săptămâna 48. Creșterea mediană a CD4+ față de valoarea inițială a fost de 220×10^6 celule/l (interval între -520 și 635×10^6 celule/l) în săptămâna 48.

Copii care au prezentat supresie virologică (cu vârsta între 2 și până la 12 ani)

Farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea dozelor de 12,5, 15 și 25 mg de rilpivirină, ajustate în funcție de greutate, administrate o dată pe zi, în asociere cu ROB la alegerea investigatorului, au fost evaluate în cadrul studiului TMC278HTX2002, un studiu de fază 2, deschis, cu un singur braț de tratament, desfășurat la subiecții copii cu vârsta între 2 și până la 12 ani și cu o greutate corporală de cel puțin 10 kg, infectați cu HIV-1 și cu supresie virologică. Toți participanții au finalizat tratamentul de 48 de săptămâni.

Cei 26 de subiecți au avut o vârstă mediană de 9,9 ani, 61,5% au fost de sex masculin, 50% aparțineau rasei negre, 26,9% erau asiatici, iar 23,1% erau caucazieni. Greutatea mediană la momentul inițial a fost de 28,1 kg (interval între 16 și 60 kg). Valoarea inițială a încărcăturii virale plasmatică HIV-1 a fost nedetectabilă (<50 copii/ml) la 25 (96,2%) dintre subiecți, iar 1 (3,8%) participant a avut o valoare inițială a încărcăturii virale plasmatică ≥ 50 copii/ml (125 copii/ml). Valoarea mediană absolută a numărului de celule CD4+ a fost de $881,5 \times 10^6$ celule/l (interval între 458 și 1327×10^6 celule/l).

Toți cei 26 de subiecți tratați cu rilpivirină (în asociere cu ROB) au prezentat supresie virologică (încărcătură plasmatică virală <50 copii/ml) în săptămâna 48. Modificarea mediană a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial a fost de $-27,5 \times 10^6$ celule/l (interval cuprins între -275 și 279×10^6 celule/l) în săptămâna 48.

Sarcina

Rilpivirina, în asociere cu un regim terapeutic de fond, a fost evaluată într-un studiu clinic în care au fost incluse 19 femei, gravide în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină și postpartum. Datele farmacocinetice demonstrează că expunerea totală (ASC) la rilpivirină, ca parte a unui regim terapeutic antiretroviral a fost cu aproximativ 30% mai mică în timpul sarcinii comparativ cu perioada postpartum (6-12 săptămâni). În general, răspunsul virusologic s-a menținut pe parcursul studiului: dintre cele 12 paciente care au finalizat studiul, 10 paciente au obținut supresia virală la sfârșitul studiului; o creștere a încărcăturii virale a fost observată doar postpartum la celelalte 2 paciente, din care, cel puțin la una dintre paciente datorită unei aderențe suboptimale suspectate. Nu a avut loc nicio transmitere de la mamă la copil la niciunul din cei 10 sugari născuți din mame care au efectuat studiul și pentru care statutul HIV era disponibil. Rilpivirina a fost bine tolerată în timpul sarcinii și postpartum. Nu au existat date noi privind siguranța comparativ cu profilul de siguranță cunoscut al rilpivirinei la adulții infectați cu HIV-1 (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale rilpivirinei au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste și cu o greutate de cel puțin 16 kg, infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale și care prezentau supresie virologică. Expunerea la rilpivirină a fost, în general, mai mică la pacienții infectați cu HIV-1 decât la subiecții sănătoși.

Absorbție

În urma administrării orale, concentrația plasmatică maximă de rilpivirină este atinsă, în general, după 4-5 ore. Biodisponibilitatea absolută a EDURANT este necunoscută.

Efectul alimentelor asupra absorbției

Expunerea la rilpivirină a fost cu aproximativ 40% mai mică atunci când EDURANT a fost administrat în condiții de repaus alimentar, comparativ cu o masă cu conținut caloric normal (533 kcal) sau cu o masă cu conținut caloric și lipidic crescut (928 kcal). Atunci când EDURANT a fost administrat numai împreună cu o băutură nutritivă cu conținut crescut de proteine, expunerile au fost cu 50% mai mici decât atunci când administrarea s-a făcut împreună cu alimente. EDURANT trebuie administrat împreună cu alimente pentru a obține o absorbție optimă.

Administrarea comprimatelor de 2,5 mg dispersate în apă în condiții de repaus alimentar sau după consumul de iaurt a dus la o expunere cu 31% și, respectiv, cu 28% mai mică, comparativ cu administrarea după o masă calorică normală (533 kcal). Administrarea EDURANT în condiții de repaus alimentar sau numai împreună cu o băutură nutritivă sau cu iaurt poate avea ca rezultat concentrații plasmatică scăzute de rilpivirină, care ar putea reduce efectul terapeutic al EDURANT (vezi pct. 4.2).

Distribuție

In vitro, rilpivirina este legată de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 99,7%, în special de albumină. Distribuția rilpivirinei în alte compartimente în afara celui plasmatic (de exemplu, lichidul cefalorahidian, secreții genitale) nu a fost evaluată la om.

Biotransformare

Studiile *in vitro* indică faptul că rilpivirina suferă în principal o metabolizare oxidativă mediată de sistemul enzimatic (CYP) 3A al citocromului P450.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rilpivirinei este de aproximativ 45 de ore. După administrarea orală a unei doze unice de rilpivirină marcată cu ^{14}C , în medie 85% și 6,1% din radioactivitate poate fi regăsită în materiile fecale și, respectiv în urină. În materiile fecale rilpivirina nemodificată reprezintă, în medie, 25% din doza administrată. În urină au fost detectate numai cantități nesemnificative de rilpivirină nemodificată (< 1% din doză).

Informații suplimentare despre grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica rilpivirinei la copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani și până la 18 ani, cu o greutate corporală de cel puțin 16 kg, cu infecție HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale sau care prezentau supresie virologică, cărora li s-a administrat schema terapeutică recomandată cu doze de rilpivirină stabilite în funcție de greutate, a fost comparabilă sau mai mare (adică ASC este cu 39% mai mare, pe baza modelării farmacocinetice) decât cea obținută la pacienții adulți cu infecție HIV-1, netratați anterior.

Farmacocinetica rilpivirinei la copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate corporală mai mică de 16 kg nu a fost evaluată formal la pacienți.

Sex

Nu au fost observate diferențe clinic relevante între bărbați și femei în ceea ce privește farmacocinetica rilpivirinei.

Rasă

Analiza populațională a farmacocineticii rilpivirinei la pacienții infectați cu HIV a arătat că rasa nu are niciun efect clinic relevant în ceea ce privește expunerea la rilpivirină.

Insuficiența hepatică

Rilpivirina este metabolizată și eliminată în principal de către ficat. Într-un studiu care a comparat 8 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh), cu 8 pacienți din grupul de control și alți 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) cu 8 pacienți din grupul de control, expunerea la doze repetate de rilpivirină a fost cu 47% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 5% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Cu toate acestea, în insuficiența hepatică moderată nu poate fi exclusă creșterea semnificativă a expunerii la rilpivirina liberă, activă farmacologic.

Nu este necesară ajustarea dozei, dar se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. EDURANT nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, EDURANT nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Analiza farmacocinetică populațională a indicat faptul că infecția concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau C nu are niciun efect clinic relevant asupra expunerii la rilpivirină.

Insuficiență renală

Farmacocinetica rilpivirinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală. Eliminarea rilpivirinei pe cale renală este neglijabilă. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal EDURANT trebuie utilizat cu precauție, deoarece concentrațiile plasmatice pot crește ca urmare a modificării absorbției medicamentului, distribuției și/sau metabolizării secundare disfuncției renale. La pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal, asocierea dintre EDURANT și un inhibitor puternic al CYP3A poate fi utilizată numai dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile. Deoarece rilpivirina este legată în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil că va fi eliminată în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2).

Sarcină și postpartum

Expunerea la rilpivirina totală după administrarea de rilpivirină 25 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim terapeutic antiretroviral, a fost mai mică în timpul sarcinii (similară pentru al 2-lea și al 3-lea trimestru de sarcină) comparativ cu perioada postpartum (vezi Tabelul 8). Scăderea parametrilor farmacocinetici ai rilpivirinei nelegate (active) în timpul sarcinii comparativ cu perioada postpartum a fost mai puțin pronunțată decât în cazul rilpivirinei totale.

La femeile la care s-a administrat rilpivirină 25 mg o dată pe zi în timpul celui de al 2-lea trimestru de sarcină, valorile medii intra-individuale pentru valorile totale ale C_{max} ale rilpivirinei, ASC_{24h} și C_{min} au fost cu 21%, respectiv, 29% și 35% mai scăzute comparativ cu postpartum; în timpul celui de al 3-lea trimestru de sarcină, valorile C_{max} , ASC_{24h} și C_{min} au fost cu 20%, respectiv, 31% și 42% mai scăzute comparativ cu postpartum.

Tabelul 8: Rezultatele farmacocinetice ale rilpivirinei totale după administrarea de rilpivirină 25 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral, în timpul celui de al 2-lea trimestru de sarcină, al 3-lea trimestru de sarcină și postpartum

| Rezultatele farmacocinetice ale rilpivirinei totale (medie \pm DS, t_{max} : mediană [interval]) | Postpartum (6-12 săptămâni) (n=11) | Al 2-lea trimestru de sarcină (n=15) | Al 3-lea trimestru de sarcină (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} , ore | 4,00 (2,03-25,08) | 4,00 (1,00-9,00) | 4,00 (2,00-24,93) |
| ASC_{24h} , ng x ore/ml | 2714 \pm 1535 | 1792 \pm 711 | 1762 \pm 662 |

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

La rozătoare s-a observat toxicitate hepatică asociată cu inducția enzimelor hepatice. La câini s-au observat efecte asemănătoare colestazei.

Studii privind evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere

Studiile la animale nu au evidențiat dovezi privind toxicitate embrionară sau fetală relevantă și niciun efect asupra funcției de reproducere. La șobolani și iepuri rilpivirina nu a determinat teratogenitate. La șobolani și iepuri, expunerile (pe baza ASC) la care nu se constată nicio reacție adversă (NOAEL) la nivel embrio-fetal au fost de 15 și, respectiv 70 de ori mai mari decât expunerea la om (vârsta de cel puțin 12 ani), la doza recomandată.

Carcinogenitate și mutagenitate

S-a evaluat potențialul carcinogen al rilpivirinei în urma administrării la șoareci și șobolani, prin gavaj oral, pe o perioadă de până la 104 săptămâni. La cele mai mici doze testate în studiile de carcinogenitate, expunerile sistemice (pe baza ASC) la rilpivirină au fost de 12 ori mai mari (la șoarece) și de 1,4 ori mai mari (la șobolani) față de expunerea așteptată la om, la doza recomandată. La șobolani nu au existat tumori asociate medicației. La șoareci, rilpivirina a fost asociată cu tumori hepatocelulare atât la masculi cât și la femele. Tumorile hepatocelulare observate la șoareci pot fi specifice rozătoarelor.

La testul de mutație inversă Ames *in vitro* și la testul *in vitro* de clastogenitate pe limfomul de șoarece, rilpivirina a avut rezultat negativ în absența și prezența unui sistem de activare metabolică. La șoarece, rilpivirina nu a indus anomalii cromozomiale în testul micronucleilor *in vivo*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Croscarmeloză sodică (E468)
Lactoză monohidrat
Manitol (E421)
Celuloză microcristalină (E460)
Polisorbat 20
Povidonă K30 (E1201)
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Stearil fumarat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister perforat din aluminiu cu protecție pentru copii, cu doze unitare, desicant încorporat în stratul interior și o folie de acoperire de aluminiu/hârtie. Fiecare blister conține 10 x 1 comprimate dispersabile. Fiecare cutie conține 90 x 1 comprimate dispersabile.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/736/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 noiembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL (RESPONSABILI)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(responsabili) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa 1: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (PSUR)**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EDURANT 25 mg comprimate filmate
rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține rilpivirină 25 mg sub formă de clorhidrat de rilpivirină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/736/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

edurant 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr} [cod produs]
SN {număr} [număr de serie]
NN {număr} [număr national de rambursare sau alt număr national de identificare a medicamentului]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EDURANT 25 mg comprimate filmate
rilpivirină

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Fiecare comprimat filmat conține rilpivirină 25 mg sub formă de clorhidrat de rilpivirină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/736/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 2,5 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EDURANT 2,5 mg comprimate dispersabile
rilpivirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține rilpivirină 2,5 mg sub formă de clorhidrat de rilpivirină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 x 1 comprimate dispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A se dispersa în lichid.
A nu se mesteca.
A nu se înghiți întregi.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/736/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

edurant 2,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr} [cod produs]
SN {număr} [număr de serie]
NN {număr} [număr național de rambursare sau alt număr național de identificare a medicamentului]

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE

BLISTER 2,5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EDURANT 2,5 mg comprimate dispersabile
rilpivirină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

EDURANT 25 mg comprimate filmate rilpivirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este EDURANT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați EDURANT
3. Cum să luați EDURANT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EDURANT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EDURANT și pentru ce se utilizează

EDURANT conține rilpivirină care este utilizată în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Acesta aparține unui grup de medicamente anti-HIV numite inhibitori non-nucleozidici ai reverstrascriptazei (INNRT). EDURANT acționează prin reducerea cantității de HIV din corpul dumneavoastră.

EDURANT se utilizează în asociere cu alte medicamente anti-HIV pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor, cu o greutate corporală de cel puțin 25 kg, infectați cu virusul HIV.

Medicul va discuta cu dumneavoastră ce asociere de medicamente este cea mai bună pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați EDURANT

Nu luați EDURANT dacă sunteți alergic la rilpivirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Nu luați EDURANT concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot afecta modul în care acționează EDURANT sau modul în care acționează celălalt medicament:

- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei și pentru prevenirea convulsiilor)
- rifampicină și rifapentină (medicamente utilizate în tratamentul unor infecții bacteriene, precum tuberculoza)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitori ai pompei de protoni, medicamente utilizate pentru prevenirea și tratamentul ulcerului gastric, arsurilor în capul pieptului sau bolii de reflux acid)
- dexametazonă (un corticosteroid utilizat pentru tratamentul unei varietăți de afecțiuni, precum inflamațiile și reacțiile alergice) atunci când este administrat oral sau injectabil, exceptând dozele unice
- produse care conțin sunătoare (un remediu pe bază de plante medicinale utilizat pentru tratamentul depresiei).

Dacă luați oricare dintre medicamentele de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenționări și precauții

Înainte să luați EDURANT, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

EDURANT nu vindecă infecția cu HIV. Medicamentul face parte dintr-un tratament pentru reducerea cantității de virus din sânge.

EDURANT a fost administrat numai la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste. Dacă aparțineți acestei grupe de vârstă, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră despre utilizarea EDURANT.

Spuneți medicului despre situația dumneavoastră

Asigurați-vă că verificați următoarele aspecte și spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut **probleme cu ficatul**, inclusiv hepatită B și/sau C și/sau **probleme cu rinichii**. Medicul dumneavoastră poate evalua gradul de severitate al bolii dumneavoastră de ficat sau rinichi înainte de a decide dacă puteți lua EDURANT.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice **simptome de infecții** (de exemplu, febră, frisoane, transpirații). La unii pacienți cu infecție avansată cu HIV și antecedente de infecții cu germeni oportuniști, pot apărea, la scurt timp după începerea tratamentului, semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se consideră că aceste simptome sunt consecința unei ameliorări a răspunsului imun al organismului, permițând acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.
- În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră pentru a vă recomanda tratamentul necesar.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente ce pot cauza un ritm cardiac neregulat ce poate pune viața în pericol (torsada vârfulor).

Copii

EDURANT nu se administrează la copii cu vârsta sub 2 ani sau cu o greutate corporală sub 14 kg, deoarece nu a fost evaluat la acești pacienți.

EDURANT împreună cu alte medicamente

Trebuie să luați EDURANT împreună cu alte medicamente anti-HIV. Medicul dumneavoastră vă va recomanda medicamentele anti-HIV care pot fi luate împreună cu EDURANT și veți decide împreună care este asocierea cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Respectați cu atenție instrucțiunile medicului dumneavoastră.

Unele medicamente pot afecta concentrațiile de EDURANT din sânge atunci când sunt administrate concomitent cu EDURANT.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu se recomandă asocierea EDURANT cu alți inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) precum delavirdină, efavirenz, etravirină și nevirapină.

Efectele EDURANT sau ale altor medicamente pot fi influențate dacă luați EDURANT împreună cu oricare dintre următoarele medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- rifabutină (un medicament utilizat pentru tratamentul unor infecții bacteriene). Dacă luați acest medicament în același timp cu EDURANT, vă rugăm să citiți cu atenție modul de administrare EDURANT la punctul 3 „Instrucțiuni pentru utilizarea corectă la adulți și adolescenți (cu vârsta între 12 și 18 ani)”.
- claritromicină, eritromicină (antibiotice)
- cimetidină, famotidină, nizatidină, ranitidină (antagoniști ai receptorilor H₂ utilizați pentru tratamentul ulcerelor gastrice sau intestinale sau pentru a ameliora arsurile în capul pieptului cauzate de refluxul acid). Dacă luați aceste medicamente, vă rugăm să citiți cu atenție modul de administrare de la punctul 3 „Instrucțiuni pentru utilizarea corectă la adulți și adolescenți (cu vârsta între 12 și 18 ani)”.
- antiacide (utilizate pentru tratamentul bolilor legate de aciditatea din stomac; de exemplu, hidroxid de aluminiu/magneziu, carbonat de calciu). Dacă luați aceste medicamente, vă rugăm să citiți cu atenție modul de administrare de la punctul 3 „Instrucțiuni pentru utilizarea corectă la adulți și adolescenți (cu vârsta între 12 și 18 ani)”.
- metadonă (utilizat pentru tratamentul sindromului de abstinență și a dependenței)
- dabigatran etexilat (anticoagulant).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele menționate mai sus.

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă planuiți să rămâneți gravidă. Gravidele trebuie să discute cu medicul lor despre utilizarea EDURANT.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unii pacienți pot prezenta oboseală, amețală sau somnolență în timpul tratamentului cu EDURANT. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă aveți senzație de oboseală, amețală sau somnolență în timpul tratamentului cu EDURANT.

EDURANT conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

EDURANT conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați EDURANT

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Instrucțiuni pentru utilizarea corectă la adulți, adolescenți și copii (cu o greutate corporală de cel puțin 25 kg)

EDURANT este disponibil și sub formă de comprimate dispersabile pentru copii și adolescenți cu vârsta între 2 și până la 18 ani, cu o greutate corporală de cel puțin 14 kg și sub 25 kg **(vezi**

instrucțiunile de utilizare separate). Comprimatele filmate și comprimatele dispersabile nu sunt același lucru. Nu înlocuiți comprimatul filmat de 25 mg cu zece comprimate dispersabile de 2,5 mg.

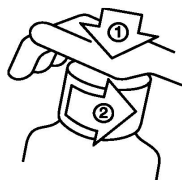
Doza recomandată de EDURANT este un comprimat administrat o dată pe zi.

EDURANT **trebuie administrat în timpul mesei**. Alimentele sunt importante pentru a obține concentrațiile corecte de substanță activă în organism. Doar o băutură nutritivă (de exemplu o băutură cu conținut ridicat de proteine) nu înlocuiește o masă.

Există patru situații care necesită atenție specială:

1. **Dacă luați rifabutină** (un medicament utilizat pentru tratamentul unor infecții bacteriene), luați două comprimate de EDURANT o dată pe zi. Când opriți a lua rifabutina, luați un comprimat de EDURANT o dată pe zi. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur.
2. **Dacă luați un antiacid** (un medicament utilizat pentru tratamentul bolilor legate de aciditatea din stomac; de exemplu, hidroxid de aluminiu/magneziu, carbonat de calciu). Luați antiacidul cu cel puțin 2 ore înainte sau cu cel puțin 4 ore după administrarea EDURANT (a se vedea punctul 2 „EDURANT împreună cu alte medicamente”).
3. **Dacă luați un antagonist al receptorilor H₂** [medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerelor gastrice sau intestinale sau pentru a ameliora arsurile din capul pieptului cauzate de refluxul acid (precum cimetidina, famotidina, nizatidina sau ranitidina)]. Luați antagonistul receptorilor H₂ cu cel puțin 12 ore înainte sau cel puțin 4 ore după administrarea EDURANT (a se vedea punctul 2 „EDURANT împreună cu alte medicamente”). Antagoniștii receptorilor H₂ nu trebuie administrați ca parte a unui regim terapeutic cu administrare de două ori pe zi. Discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la un regim de tratament alternativ.
4. **Dacă luați didanozină** (un medicament pentru tratamentul infecției cu HIV) nu este necesară ajustarea dozei. Didanozina trebuie administrată pe stomacul gol, cu cel puțin două ore înainte sau cu cel puțin patru ore după administrarea EDURANT (care trebuie luat cu alimente).

Îndepărtarea capacului securizat pentru copii



Flaconul este prevăzut cu un capac securizat pentru copii. Flaconul poate fi deschis apăsând capacul cu filet și rotindu-l în același timp în sens invers acelor de ceasornic.

Dacă luați mai mult EDURANT decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. În caz de supradozaj puteți prezenta durere de cap, greață, amețeli și/sau vise anormale.

Dacă uitați să luați EDURANT

Dacă ați constatat că ați uitat o doză **în decurs de 12 ore de la momentul când trebuia să luați doza de EDURANT**, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Comprimatul de EDURANT trebuie luat împreună cu alimente. Luați apoi următoarea doză ca de obicei. Dacă ați constatat că ați uitat o doză **după 12 ore de la momentul când trebuia să luați doza**, săriți peste doza uitată și luați dozele următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă prezentați vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea EDURANT, trebuie să luați un alt comprimat împreună cu alimente. Dacă prezentați vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea EDURANT, nu este necesar să mai luați un alt comprimat până la următoarea doză programată.

Dacă nu știți ce să faceți dacă ați uitat o doză sau dacă ați avut vărsături, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu întrerupeți utilizarea EDURANT

Tratamentul HIV nu vindecă infecția cu HIV! Nu întrerupeți utilizarea EDURANT fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați EDURANT sau

celelalte medicamente anti-HIV. Procedând astfel, este posibil ca riscul ca virusul să dezvolte rezistență să crească. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- dureri de cap
- greață
- dificultăți de a adormi (insomnie)
- senzație de amețelă
- modificări ale unuia dintre testele uzuale pentru evaluarea funcției ficatului (transaminaze)
- creștere a concentrației de colesterol și/sau amilazei pancreatice în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- vise anormale
- erupții trecătoare pe piele
- dureri de stomac
- depresie
- senzație de oboseală accentuată
- vărsături
- senzație de somnolență
- scădere a pozei de mâncare
- tulburări ale somnului
- disconfort la nivelul stomacului
- stare depresivă
- uscăciune a gurii
- număr redus de globule albe și/sau trombocite, scădere a concentrației hemoglobinei în sângele dumneavoastră, creștere a concentrației trigliceridelor, lipazei și/sau bilirubinei în sângele dumneavoastră

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- semne sau simptome de inflamație sau infecție, de exemplu, febră, frisoane, transpirații (sindromul de reactivare imună).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EDURANT

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EDURANT

- Substanța activă este rilpivirină sub formă de clorhidrat de rilpivirină. Fiecare comprimat EDURANT conține clorhidrat de rilpivirină, echivalentul a 25 mg de rilpivirină.
- Celelalte componente ale nucleului comprimatului filmat sunt lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică (E468), povidonă K30 (E1201), polisorbit 20, celuloză microcristalină silicifiată (E460) și stearat de magneziu (E470b). Filmul conține lactoză monohidrat, hipromeloză 2910 6 mPa.s (E464), dioxid de titan (E171), macrogol 3000 și triacetină (E1518).

Cum arată EDURANT și conținutul ambalajului

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albă până la aproape albă, marcat cu “TMC” pe una dintre fețe și cu “25” pe cealaltă față.

Un flacon cu capac securizat pentru copii ce conține 30 comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

EDURANT 2,5 mg comprimate dispersabile rilpivirină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră). Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră (sau ale copilului dumneavoastră).
- Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră, sau copilul dumneavoastră – dar în acest prospect facem de obicei referire doar la „dumneavoastră”

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este EDURANT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați EDURANT
3. Cum să luați EDURANT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EDURANT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EDURANT și pentru ce se utilizează

EDURANT conține rilpivirină care este utilizată în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Acesta aparține unui grup de medicamente anti-HIV numite inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT). EDURANT acționează prin reducerea cantității de HIV din corp.

EDURANT se utilizează în asociere cu alte medicamente anti-HIV pentru tratamentul copiilor și adolescenților între 2 și până la 18 ani, cu o greutate corporală de cel puțin 14 kg și sub 25 kg, infectați cu virusul HIV.

Medicul va discuta cu dumneavoastră ce asociere de medicamente este cea mai bună pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați EDURANT

Nu luați EDURANT dacă sunteți alergic la rilpivirină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Nu luați EDURANT concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente, deoarece acestea pot afecta modul în care acționează EDURANT sau modul în care acționează celălalt medicament:

- carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei și pentru prevenirea convulsiilor)
- rifampicină și rifapentină (medicamente utilizate în tratamentul unor infecții bacteriene, precum tuberculoza)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitori ai pompei de protoni, medicamente utilizate pentru prevenirea și tratamentul ulcerului gastric, arsurilor în capul pieptului sau bolii de reflux acid)

- dexametazonă (un corticosteroid utilizat pentru tratamentul unei varietăți de afecțiuni, precum inflamațiile și reacțiile alergice) atunci când este administrat oral sau injectabil, exceptând dozele unice
- produse care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un remediu pe bază de plante medicinale utilizat pentru tratamentul depresiei).

Nu luați EDURANT dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua EDURANT. Întrebați medicul dumneavoastră despre alternativele la medicamentele enumerate mai sus.

Atenționări și precauții

Înainte să începeți să luați EDURANT, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

EDURANT nu vindecă infecția cu HIV. Medicamentul face parte dintr-un tratament pentru reducerea cantității de virus din sânge.

Spuneți medicului despre situația dumneavoastră

Asigurați-vă că verificați următoarele aspecte și spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut **probleme cu ficatul**, inclusiv hepatită B și/sau C și/sau **probleme cu rinichii**. Medicul dumneavoastră poate evalua gradul de severitate al bolii dumneavoastră de ficat sau rinichi înainte de a decide dacă puteți lua EDURANT.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice **simptome de infecții** (de exemplu, febră, frisoane, transpirații). La unii pacienți cu infecție avansată cu HIV și antecedente de infecții cu germeni oportuniști, pot apărea, la scurt timp după începerea tratamentului, semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare. Se consideră că aceste simptome sunt consecința unei ameliorări a răspunsului imun al organismului, permițând acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.
- În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră pentru a vă recomanda tratamentul necesar.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente ce pot cauza un ritm cardiac neregulat ce poate pune viața în pericol (torsada vârfulor).

Copii

Nu administrați EDURANT copiilor cu vârsta sub 2 ani sau cu o greutate corporală sub 14 kg, deoarece nu a fost evaluat la acești pacienți.

EDURANT împreună cu alte medicamente

Trebuie să luați EDURANT împreună cu alte medicamente anti-HIV. Medicul dumneavoastră vă va spune ce medicamente anti-HIV pot fi luate împreună cu EDURANT și veți decide împreună care este asocierea cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Trebuie să respectați cu atenție instrucțiunile medicului dumneavoastră.

Unele medicamente pot afecta concentrațiile de EDURANT din sânge atunci când sunt administrate concomitent cu EDURANT.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu se recomandă asocierea EDURANT cu alți inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT) precum delavirdină, efavirenz, etravirină și nevirapină.

Efectele EDURANT sau ale altor medicamente pot fi influențate dacă luați EDURANT împreună cu oricare dintre următoarele medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- antibiotice, precum claritromicină, eritromicină
- cimetidină, famotidină, nizatidină, ranitidină (antagoniști ai receptorilor H_2 utilizați pentru tratamentul ulcerelor gastrice sau intestinale sau pentru a ameliora arsurile în capul pieptului cauzate de refluxul acid). Dacă luați aceste medicamente, vă rugăm să citiți cu atenție modul de administrare de la punctul 3.
- antiacide (utilizate pentru tratamentul bolilor legate de aciditatea din stomac; de exemplu, hidroxid de aluminiu/magneziu, carbonat de calciu). Dacă luați aceste medicamente, vă rugăm să citiți cu atenție modul de administrare de la punctul 3.
- metadonă (utilizat pentru tratamentul sindromului de abstinență și a dependenței)
- dabigatran etexilat (anticoagulant).

Spuneți medicului dacă luați oricare dintre medicamentele menționate mai sus.

Sarcina și alăptarea

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă planuiți să rămâneți gravidă. Gravidele trebuie să discute cu medicul lor despre utilizarea EDURANT.

Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor, mersul pe bicicletă și folosirea uneltelor sau a utilajelor

Unii pacienți pot prezenta oboseală, amețală sau somnolență în timpul tratamentului cu EDURANT.

- Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu folosiți unelte sau utilaje dacă aveți senzație de oboseală, amețală sau somnolență în timpul tratamentului cu EDURANT.

EDURANT conține lactoză și sodiu

Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați EDURANT

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune câte comprimate dispersabile de EDURANT trebuie să luați. Comprimatele dispersabile de EDURANT **trebuie dispersate în apă și administrate în timpul mesei.**

- EDURANT este disponibil și sub formă de comprimate filmate pentru adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 25 kg (vezi instrucțiunile de utilizare separate). Comprimatele filmate și comprimatele dispersabile nu sunt același lucru. Nu înlocuiți comprimatul filmat de 25 mg cu zece comprimate dispersabile de 2,5 mg.

Instrucțiuni de utilizare

Comprimatele dispersabile de EDURANT **trebuie administrate în timpul mesei**. Alimentele sunt importante pentru a obține concentrațiile corecte de substanță activă în organism. Doar o băutură nutritivă (de exemplu o băutură cu conținut crescut de proteine) sau un iaurt nu înlocuiește o masă.

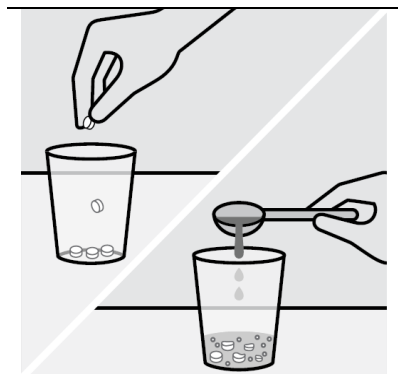
Pregătiți și luați comprimatele dispersabile de EDURANT în fiecare zi, conform indicațiilor medicului dumneavoastră. Citiți cu atenție aceste instrucțiuni înainte să luați comprimatele dispersabile de EDURANT. Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate dispersabile de EDURANT trebuie să luați, în funcție de greutatea dvs. Comprimatele dispersabile de EDURANT trebuie dispersate în apă. Nu trebuie să mestecați sau să înghițiți comprimatele întregi.

Pasul 1: Pregătiți medicamentul

- Numărați comprimatele de care aveți nevoie și rupeți fiecare unitate din ambalajul blisterului, de-a lungul liniei punctate.
- Nu împingeți comprimatele afară din folie, deoarece se pot rupe.
- Pentru fiecare unitate, îndepărtați ușor folia în direcția săgeții.

Pasul 2: Puneți comprimatele într-o ceașcă

- Așezați ușor comprimatele într-o ceașcă. Nu zdrobiți comprimatele.
- Adăugați 5 ml (1 linguriță) de apă la temperatura camerei în ceașcă.
- Rotiți ceașca cu atenție, pentru a dispersa comprimatele. Amestecul va începe să se tulbure.



Dacă vărsați o parte din medicament, curățați ce s-a vărsat. Aruncați restul medicamentului preparat și pregătiți o nouă doză.

Trebuie să luați imediat doza de medicament. Dacă nu luați medicamentul imediat, aruncați amestecul și pregătiți o nouă doză de medicament.

Pasul 3: Administrarea medicamentului

- Luați imediat tot medicamentul preparat sau adăugați încă 5 ml (1 linguriță) de apă sau oricare dintre următoarele, pentru o administrare mai ușoară: lapte, suc de portocale sau piure de mere, la temperatura camerei.
- Rotiți și luați imediat tot medicamentul preparat. La nevoie, se poate folosi o lingură.
- Asigurați-vă că ați luat întreaga doză și că nu a rămas medicament în ceașcă; la nevoie, adăugați încă 5 ml (o linguriță) de apă sau din aceeași băutură (lapte, suc de portocale) sau piure de mere, rotiți și beți imediat.

Există trei situații care necesită atenție specială. Dacă luați:

1. **Un antiacid** (un medicament utilizat pentru tratamentul bolilor legate de aciditatea din stomac; de exemplu, hidroxid de aluminiu/magneziu, carbonat de calciu). Luați antiacidul:
 - cu cel puțin 2 ore înainte sau
 - cu cel puțin 4 ore după administrarea EDURANT (a se vedea punctul 2 „EDURANT împreună cu alte medicamente”).

2. **Un antagonist al receptorilor H₂** [medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerelor gastrice sau intestinale sau pentru a ameliora arsurile din capul pieptului cauzate de refluxul acid (precum cimetidina, famotidina, nizatidina sau ranitidina)]. Luați antagonistul receptorilor H₂:
- cu cel puțin 12 ore înainte sau
 - cu cel puțin 4 ore după administrarea EDURANT (a se vedea punctul 2 „EDURANT împreună cu alte medicamente”). Antagoniștii receptorilor H₂ nu trebuie administrați ca parte a unui regim terapeutic cu administrare de două ori pe zi. Discutați cu medicul dumneavoastră cu privire la un regim de tratament alternativ.
3. **Didanozină** (un medicament pentru tratamentul infecției cu HIV) nu este necesară ajustarea dozei. Didanozina trebuie administrată pe stomacul gol:
- cu cel puțin două ore înainte sau
 - cu cel puțin patru ore după administrarea EDURANT (care trebuie luat în timpul unei mese).

Dacă luați mai mult EDURANT decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. În caz de supradozaj puteți prezenta durere de cap, greață, amețeli și/sau vise anormale.

Dacă uitați să luați EDURANT

Dacă ați constatat că ați uitat o doză **în decurs de 12 ore de la momentul când trebuia să luați doza de EDURANT**, trebuie să luați doza cât mai curând posibil. Comprimatele de EDURANT trebuie luate în timpul mesei. Luați apoi următoarea doză ca de obicei. Dacă ați constatat că ați uitat o doză **după 12 ore de la momentul când trebuia să luați doza**, săriți peste doza uitată și luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă nu știți ce să faceți dacă ați uitat o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă prezentați vărsături după administrarea EDURANT

Dacă prezentați vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea EDURANT, trebuie să luați o altă doză împreună cu alimente. Dacă prezentați vărsături după mai mult de 4 ore de la administrarea EDURANT, nu este necesar să mai luați o altă doză până la următoarea doză programată.

Dacă nu știți ce să faceți dacă ați avut vărsături după administrarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu întrerupeți utilizarea EDURANT

Tratamentul HIV nu vindecă infecția cu HIV! Nu întrerupeți utilizarea EDURANT fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați EDURANT sau celelalte medicamente anti-HIV. Procedând astfel, poate crește riscul ca virusul să dezvolte rezistență. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe administrarea acestui medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (**pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane**):

- dureri de cap
- greață
- dificultăți de a adormi (insomnie)
- senzație de amețală

- modificări ale unuia dintre testele uzuale pentru evaluarea funcției ficatului (transaminaze)
- creștere a concentrației de colesterol și/sau amilazei pancreatice în sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- vise anormale
- erupții trecătoare pe piele
- dureri de stomac
- depresie
- senzație de oboseală accentuată
- vărsături
- senzație de somnolență
- scădere a poftei de mâncare
- tulburări ale somnului
- disconfort la nivelul stomacului
- stare depresivă
- uscăciune a gurii
- număr redus de globule albe și/sau trombocite, scădere a concentrației hemoglobinei în sângele dumneavoastră, creștere a concentrației trigliceridelor, lipazei și/sau bilirubinei în sângele dumneavoastră

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- semne sau simptome de inflamație sau infecție, de exemplu, febră, frisoane, transpirații (sindromul de reactivare imună).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EDURANT

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EDURANT

- Substanța activă este rilpivirină sub formă de clorhidrat de rilpivirină. Fiecare comprimat dispersabil de EDURANT conține clorhidrat de rilpivirină, echivalentul a 2,5 mg de rilpivirină.
- Celelalte componente ale comprimatelor pentru dispersie orală sunt croscarmeloză sodică (E468), lactoză monohidrat, manitol (E421), celuloză microcristalină silicifiată (E460), polisorbit 20, povidonă K30 (E1201), laurilsulfat de sodiu (E487) și stearil fumarat de sodiu.

Cum arată EDURANT și conținutul ambalajului

Comprimat de culoare albă până la aproape albă, rotund, de 6,5 mm, marcat cu „TMC” pe una dintre fețe și cu „PED” pe cealaltă față.

Comprimatele dispersabile de EDURANT 2,5 mg sunt ambalate în blistere perforate din aluminiu cu doze unitare, cu desicant integrat și o folie de acoperire de aluminiu. Fiecare blister cu protecție pentru copii conține 10 x 1 comprimate dispersabile. Fiecare cutie conține 90 x 1 comprimate dispersabile.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Nederland

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

jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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
Janssen_safety_slo@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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.