

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EDURANT 25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа рилпивиринов хидрохлорид (rilpivirine hydrochloride), еквивалентен на 25 mg рилпивирин.

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 56 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 6,4 mm и вдлъбнато релефно означение „ТМС” от едната страна и „25” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

EDURANT в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти е показан за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни и педиатрични пациенти, тежащи най-малко 25 kg, без известни мутации, свързани с резистентност към класа на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) и с вирусен товар $\leq 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml (вж. точки 4.4 и 5.1).

Употребата на EDURANT трябва да се ръководи от генотипно изследване за резистентност (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Препоръчителната доза EDURANT при възрастни и педиатрични пациенти с тегло най-малко 25 kg е **една** таблетка от 25 mg, приета веднъж дневно. EDURANT **трябва да се приема с храна** (вж. точка 5.2).

Диспергиращи се таблетки

EDURANT се предлага и под формата на 2,5 mg диспергиращи се таблетки за педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години с тегло най-малко 14 kg и под 25 kg.

Препоръчителната доза EDURANT при тези педиатрични пациенти се основава на телесното тегло. Наблюдава се разлика в бионаличността при приема на 1 филмирана таблетка по 25 mg и приема на 10 диспергиращи се таблетки по 2,5 mg, поради което те не са взаимозаменяеми.

Коригиране на дозата

За пациенти, получаващи съпътстващо лечение с рифабутин, дозата на EDURANT трябва да се увеличи на 50 mg (две таблетки от по 25 mg всяка) веднъж дневно. След края на съпътстващото

лечение с рифабутин, дозата на EDURANT трябва да се намали на 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Пропусната доза

В случай че пациентът пропусне доза EDURANT в рамките на 12 часа след обичайното време за приложение, трябва да приеме лекарството с храна възможно най-скоро и да възобнови обичайната схема на прилагане. Ако пациентът пропусне доза EDURANT за повече от 12 часа, не трябва да приема пропуснатата доза, а да поднови приема по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 4 часа след приема на лекарството, трябва да приеме друга таблетка EDURANT с храна. Ако пациентът повърне след повече от 4 часа след приема на лекарството, не трябва да приема друга доза EDURANT до следващата доза по обичайната схема.

Специални популации

Старческа възраст

Информацията за употреба на EDURANT при пациенти на възраст > 65 години е ограничена. Не се изисква коригиране на дозата на EDURANT при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). EDURANT трябва да се прилага с повишено внимание при тази популация.

Бъбречно увреждане

EDURANT е проучен предимно при пациенти с нормална бъбречна функция. Не се изисква коригиране на дозата на рилпивириин при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Рилпивириин трябва да се прилага с внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност комбинацията от рилпивириин и мощен инхибитор на СYP3A (напр. усилен с ритонавир HIV протеазен инхибитор) трябва да се прилага, само ако ползата надвишава риска (вж. точка 5.2).

Лечението с рилпивириин води до ранно незначително повишаване на средните нива на серумния креатинин, което остава стабилно във времето и не се счита за клинично значимо (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Информацията за употребата на EDURANT при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh скор A или B) е ограничена. Не се изисква коригиране на дозата на EDURANT при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. EDURANT трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. EDURANT не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор C). Затова не се препоръчва приложението на EDURANT при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на EDURANT при деца под 2 години или с тегло под 14 kg не са установени.

Липсват данни.

Бременност

По време на бременност е наблюдавана по-ниска експозиция на рилпивириин, поради това вирусният товар трябва да се проследява внимателно. Алтернативно, трябва да се помисли за преминаване към друга схема на антиретровирусна терапия (вж. точки 4.4, 4.6, 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

EDURANT трябва да се приема перорално, веднъж дневно **с храна** (вж. точка 5.2). Препоръчва се филмираната таблетка да се гълта цяла с вода и да не се дъвче или разчупва.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

EDURANT не трябва да се прилага в комбинация с изброените по-долу лекарствени продукти, тъй като плазмените концентрации на рилпивириин може значително да се понижат (в резултат на индуцирането на ензима CYP3A или повишаването на стомашното рН), което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на EDURANT (вж. точка 4.5):

- антиконвулсантите карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин
- антимикобактериалните средства рифампицин, рифапентин
- инхибитори на протонната помпа като омепразол, езомепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол
- системно прилаганият глюкокортикоид дексаметазон, освен като лечение с единична доза
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вирусологичен неуспех и развитие на резистентност

EDURANT не е оценен при пациенти с предходен вирусологичен неуспех на друга антиретровирусна терапия. Списъкът с рилпивириин-резистентносвързани мутации, изложен в точка 5.1, трябва да служи единствено като насока при употребата на EDURANT в популацията на нелекувани досега пациенти.

В сборния анализ на данните за ефикасност от проучванията фаза 3 TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE) при възрастни в продължение на 96 седмици пациентите, лекувани с рилпивириин, с изходен вирусен товар > 100 000 HIV-1 РНК копия/ml са изложени на по-голям риск от вирусологичен неуспех (18,2% с рилпивириин спрямо 7,9% с ефавиренц) в сравнение с тези с изходен вирусен товар ≤ 100 000 HIV-1 РНК копия/ml (5,7% с рилпивириин спрямо 3,6% с ефавиренц). По-голям риск от вирусологичен неуспех, при пациентите в рамото на рилпивириин, се наблюдава през първите 48 седмици от тези проучвания, (вж. точка 5.1). Пациенти с изходен вирусен товар > 100 000 HIV-1 РНК копия/ml, които са имали вирусологичен неуспех, демонстрират по-висока степен на резистентност към класа на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) в резултат на лечението. Повече пациенти с вирусологичен неуспех при употребата на рилпивириин, отколкото тези с вирусологичен неуспех при употребата на ефавиренц, са развили ламивудин/емтрицитабин-свързана резистентност (вж. точка 5.1).

Резултатите при юноши и педиатрични пациенти в клиничното изпитване TMC278-C213 като цяло са в съответствие с тези данни. Не е наблюдаван вирусологичен неуспех в клиничното изпитване TMC278HTX2002 (за подробности вж. точка 5.1).

Само пациентите, за които се счита, че ще се придържат добре към схемата на лечение с антиретровирусни средства трябва да се лекуват с рилпивириин, тъй като недоброто спазване на лечението може да доведе до развитие на резистентност и загуба на бъдещи възможности за лечение.

Както и при останалите антиретровирусни лекарствени продукти, употребата на рилпивириин трябва да се ръководи от тестовете за резистентност (вж. точка 5.1).

Сърдечносъдова система

При дози, надвишаващи терапевтичната (75 и 300 mg веднъж дневно), употребата на рилпивирин се свързва с удължаване на QTc интервала на електрокардиограмата (ЕКГ) (вж. точки 4.5, 4.8 и 5.2). EDURANT в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно не се свързва с клинично значим ефект върху QTc интервала. EDURANT трябва да се прилага с внимание, когато се употребява едновременно с лекарствени продукти с установен риск от поява на Torsade de Pointes.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на CART може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която може да доведе до сериозни клинични състояния или до влошаване на симптомите. Тези реакции обикновено се наблюдават в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Примери за това са цитомегаловирусният ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и *Pneumocystis jiroveci* пневмония. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.8).

Бременност

EDURANT трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск. По време на бременност са наблюдавани по-ниски експозиции на рилпивирин, когато е приеман рилпивирин 25 mg веднъж дневно. В проучванията фаза 3 по-ниска експозиция на рилпивирин, подобна на наблюдаваната по време на бременност, се свързва с повишен риск от вирусологичен неуспех, поради това вирусният товар трябва да се проследява внимателно (вж. точки 4.6, 5.1 и 5.2). Алтернативно, трябва да се помисли за преминаване към друга схема на антиретровирусна терапия.

Важна информация относно някои от съставките на EDURANT

EDURANT съдържа лактоза. Този лекарствен продукт не трябва да се приема от пациенти с редки наследствени заболявания на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на рилпивирин

Рилпивирин се метаболизира основно от цитохром P450 (CYP)3A. Лекарствените продукти, които индуцират или инхибират CYP3A, могат да повлияят клирънса на рилпивирин (вж. точка 5.2). При едновременно приложение на рилпивирин и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A, се наблюдава намаляване на плазмените концентрации на рилпивирин, което може да намали терапевтичния ефект на рилпивирин.

При едновременно приложение на рилпивирин и лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на рилпивирин.

Едновременното приложение на рилпивирин и лекарствени продукти, които повишават стомашното рН, може да доведе до намалени плазмени концентрации на рилпивирин, което може потенциално да намали терапевтичния ефект на EDURANT.

Лекарствени продукти, които се повлияват от приложението на рилпивирин

Рилпивирин в препоръчителната доза няма клинично значим ефект върху експозицията на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP ензимите.

Рилпивирин инхибира Р-гликопротеина *in vitro* (IC₅₀ е 9,2 µМ). В клинично проучване рилпивирин не повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин. Въпреки това, не може да бъде напълно изключено, че рилпивирин може да повиши експозицията на други лекарства, транспортирани от Р-гликопротеина, които са по-чувствителни към инхибиране на чревния Р-гликопротеин, като например дабигатран етексилат.

Рилпивирин е *in vitro* инхибитор на транспортера МАТЕ-2К с IC₅₀ от < 2,7 nM. Клиничните последици от тази находка са понастоящем неизвестни.

Установените и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти са изложени в Таблица 1.

Таблица на взаимодействията

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Взаимодействията между рилпивирин и едновременно прилагани лекарствени продукти са представени в Таблица 1 (повишаването е посочено с „↑”, понижаването – с „↓”, без промяна – с „↔”, неприложимо – с „NA” и доверителният интервал с – „CI”).

Таблица 1: ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Антиретровирусни средства		
<i>HIV NRTIs/N[t]RTIs</i>		
Диданозин* [#] 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC ↑ 12% диданозин C _{min} NA диданозин C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата. Диданозин трябва да се приема най-малко 2 часа преди или най-малко 4 часа след приложението на рилпивирин.
Тенофовир дизопроксил* [#] 245 mg веднъж дневно	тенофовир AUC ↑ 23% тенофовир C _{min} ↑ 24% тенофовир C _{max} ↑ 19% рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Други NRTI (абакавир, емтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин)	Не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия от типа "лекарство-лекарство".	Не се изисква коригиране на дозата.
<i>HIV NNRTI</i>		
NNRTI (делавидрин, ефавиренц, етравирин, невирапин)	Не е проучено.	Не се препоръчва едновременното приложение на рилпивирин с други NNRTI.
<i>HIV PI – с едновременно приложение на ниска доза ритонавир</i>		
Дарунавир/ритонавир* [#] 800/100 mg веднъж дневно	дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 11% дарунавир C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C _{min} ↑ 178% рилпивирин C _{max} ↑ 79% (инхибиране на CYP3A ензимите)	Едновременното приложение на рилпивирин с усилени с ритонавир протеазни инхибитори (PI) води до повишаване на плазмените концентрации на рилпивирин, но не се изисква коригиране на дозата.

Лопинавир/ритонавир (мека желатинова капсула)*# 400/100 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↔ лопинавир C _{min} ↓ 11% лопинавир C _{max} ↔ рилпивириин AUC ↑ 52% рилпивириин C _{min} ↑ 74% рилпивириин C _{max} ↑ 29% (инхибиране на CYP3A ензимите)	
Други потенцирани протеазни инхибитори (PI) (атазанавир/ритонавир, фозампренавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир)	Не е проучено.	
<i>HIV PI – без едновременно приложение на ниска доза ритонавир</i>		
Непотенцирани PI (атазанавир, фозампренавир, индинавир, нелфинавир)	Не е проучено. Очаква се повишена експозиция на рилпивириин. (инхибиране на CYP3A ензимите)	Не се изисква коригиране на дозата.
<i>CCR5 антагонисти</i>		
Маравирок	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се изисква коригиране на дозата.
<i>HIV Инхибитори на трансфера на интегразната верига</i>		
Ралтегравир*	ралтегравир AUC ↑9% ралтегравир C _{min} ↑ 27% ралтегравир C _{max} ↑ 10% рилпивириин AUC ↔ рилпивириин C _{min} ↔ рилпивириин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Други антивирусни средства		
Рибавирин	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се изисква коригиране на дозата.
Симепревир*	симепревир AUC ↔ симепревир C _{min} ↔ симепревир C _{max} ↑ 10% рилпивириин AUC ↔ рилпивириин C _{min} ↑ 25% рилпивириин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
ДРУГИ СРЕДСТВА		
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Оскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивириин. (индуциране на CYP3A ензимите)	Рилпивириин не трябва да се прилага в комбинация с тези антиконвулсанти, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивириин (вж. точка 4.3).

ПРОТИВОГЪБИЧНИ АЗОЛИ		
Кетоконазол*# 400 mg веднъж дневно	кетоконазол AUC ↓ 24% кетоконазол C _{min} ↓ 66% кетоконазол C _{max} ↔ (индуциране на CYP3A, дължащо се на високи дози рилпивири в проучването) рилпивири AUC ↑ 49% рилпивири C _{min} ↑ 76% рилпивири C _{max} ↑ 30% (инхибиране на CYP3A ензимите)	Когато рилпивири се прилага в препоръчителна доза от 25 mg веднъж дневно, едновременно с кетоконазол, не се изисква коригиране на дозата.
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Не е проучено. Едновременната употреба на EDURANT с противогъбични азоли може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на рилпивири. (инхибиране на CYP3A ензимите)	Не се изисква коригиране на дозата.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифабутин* 300 mg веднъж дневно [†] 300 mg веднъж дневно (+25 mg веднъж дневно рилпивири) 300 mg веднъж дневно (+50 mg веднъж дневно рилпивири)	рифабутин AUC ↔ рифабутин C _{min} ↔ рифабутин C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин AUC ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин C _{max} ↔ рилпивири AUC ↓ 42% рилпивири C _{min} ↓ 48% рилпивири C _{max} ↓ 31% рилпивири AUC ↑ 16% рилпивири C _{min} ↔* рилпивири C _{max} ↑ 43%* * в сравнение с 25 mg веднъж дневно рилпивири самостоятелно (индуциране на CYP3A ензимите)	В хода на едновременното приложение на рилпивири с рифабутин дозата на рилпивири трябва да се увеличи от 25 mg веднъж дневно на 50 mg веднъж дневно. След като рифабутин вече не се прилага едновременно, дозата на рилпивири трябва да се намали на 25 mg веднъж дневно.
Рифампицин*# 600 mg веднъж дневно	рифампицин AUC ↔ рифампицин C _{min} NA рифампицин C _{max} ↔ 25-дезацетил-рифампицин AUC ↓ 9% 25-дезацетил-рифампицин C _{min} NA 25-дезацетил-рифампицин C _{max} ↔ рилпивири AUC ↓ 80% рилпивири C _{min} ↓ 89% рилпивири C _{max} ↓ 69% (индуциране на CYP3A ензимите)	Рилпивири не трябва да се прилага в комбинация с рифампицин, тъй като едновременното приложение има вероятност да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивири (вж. точка 4.3).
Рифапентин	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивири. (индуциране на CYP3A ензимите)	Рилпивири не трябва да се прилага в комбинация с рифапентин, тъй като едновременното приложение има вероятност да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивири (вж. точка 4.3).

МАКРОЛИДНИ АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин Еритромицин	Не е проучено. Очаква се повишена експозиция на рилпивириин. (инхибиране на CYP3A ензимите)	Когато е възможно, трябва да се обсъдят алтернативи като азитромицин.
ГЛЮКОКОРТИКОИДИ		
Дексаметазон (системен, с изключение на използване на единична доза)	Не е проучено. Очакват се дозозависими понижения в плазмените концентрации на рилпивириин. (индуциране на CYP3A ензимите)	Рилпивириин не трябва да се прилага в комбинация със системен дексаметазон (освен като единична доза), тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивириин (вж. точка 4.3). Трябва да се обмислят алтернативи, най-вече за дългосрочно приложение.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол*# 20 mg веднъж дневно	омепразол AUC ↓ 14% омепразол C _{min} NA омепразол C _{max} ↓ 14% рилпивириин AUC ↓ 40% рилпивириин C _{min} ↓ 33% рилпивириин C _{max} ↓ 40% (намалена абсорбция в резултат на повишаването на рН в стомаха)	Рилпивириин не трябва да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа, тъй като има вероятност едновременното приложение да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивириин (вж. точка 4.3).
Лансопризол Рабепразол Пантопризол Езомепразол	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивириин. (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН)	
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Фамотидин*# 40 mg единична доза, приложена 12 часа преди рилпивириин	рилпивириин AUC ↓ 9% рилпивириин C _{min} NA рилпивириин C _{max} ↔	Комбинацията на рилпивириин с H ₂ -рецепторни антагонисти трябва да се прилага с особено внимание. Трябва да се използват само H ₂ -рецепторни антагонисти, които могат да се прилагат веднъж дневно. Трябва да се използва стриктна схема на прилагане с прием на H ₂ -рецепторни антагонисти поне 12 часа преди или 4 часа след рилпивириин.
Фамотидин*# 40 mg еднократна доза, приложена 2 часа преди рилпивириин	рилпивириин AUC ↓ 76% рилпивириин C _{min} NA рилпивириин C _{max} ↓ 85% (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН)	
Фамотидин*# 40 mg единична доза, приложена 4 часа след рилпивириин	рилпивириин AUC ↑ 13% рилпивириин C _{min} NA рилпивириин C _{max} ↑ 21%	
Циметидин Низатидин Ранитидин	Не е проучено. (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН)	
АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА		
Антиацидни средства (напр. алуминиев или магнезиев хидроксид, калциев карбонат)	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивириин. (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН)	Комбинацията на рилпивириин с антиацидни средства трябва да се прилага с особено внимание. Антиацидните средства трябва да се прилагат поне 2 часа преди или 4 часа след приема на рилпивириин.

НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон* 60-100 mg веднъж дневно, индивидуализирана доза	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C _{min} ↓ 22% R(-) метадон C _{max} ↓ 14% рилпивириин AUC ↔* рилпивириин C _{min} ↔* рилпивириин C _{max} ↔* * на базата на исторически контроли	При започване на едновременно приложение на метадон с рилпивириин не се изисква коригиране на дозата. Въпреки това се препоръчва клинично наблюдение, тъй като при някои пациенти може да се наложи коригиране на поддържащата терапия с метадон.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин*	дигоксин AUC ↔ дигоксин C _{min} NA дигоксин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран етексилат	Не е проучено. Не може да се изключи риск от повишаване на плазмените концентрации на дабигатран. (инхибиране на интестиналния P-gp)	Комбинацията на рилпивириин с дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание.
АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
Метформин* 850 mg единична доза	метформин AUC ↔ метформин C _{min} NA метформин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивириин. (индуциране на CYP3A ензимите)	Рилпивириин не трябва да се прилага в комбинация с продукти, съдържащи жълт кантарион, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивириин (вж. точка 4.3).
АНАЛГЕТИЦИ		
Парацетамол*# 500 mg еднократна доза	парацетамол AUC ↔ парацетамол C _{min} NA парацетамол C _{max} ↔ рилпивириин AUC ↔ рилпивириин C _{min} ↑ 26% рилпивириин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол* 0,035 mg веднъж дневно Норетиндрон* 1 mg веднъж дневно	етинилестрадиол AUC ↔ етинилестрадиол C _{min} ↔ етинилестрадиол C _{max} ↑ 17% норетиндрон AUC ↔ норетиндрон C _{min} ↔ норетиндрон C _{max} ↔ рилпивириин AUC ↔* рилпивириин C _{min} ↔* рилпивириин C _{max} ↔* * на базата на исторически контроли	Не се изисква коригиране на дозата.
ИНХИБИТОРИ НА HMG CO-A РЕДУКТАЗАТА		
Аторвастатин*# 40 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↔ аторвастатин C _{min} ↓ 15% аторвастатин C _{max} ↑ 35% рилпивириин AUC ↔ рилпивириин C _{min} ↔ рилпивириин C _{max} ↓ 9%	Не се изисква коригиране на дозата.

ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
Силденафил*# 50 mg единична доза	силденафил AUC ↔ силденафил C _{min} NA силденафил C _{max} ↔ рилпивирир AUC ↔ рилпивирир C _{min} ↔ рилпивирир C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Варденафил Тадалафил	Не е проучено.	Не се изисква коригиране на дозата.

* Взаимодействието между рилпивирир и лекарствения продукт е оценено в клинично проучване. Всички други посочени взаимодействия от типа "лекарство-лекарство" са очаквани.

Това проучване за лекарствени взаимодействия е проведено с доза, по-висока от препоръчителната за рилпивирир, като е оценен максималният ефект върху едновременно приложени лекарства продукт. Препоръката за дозиране е приложима за препоръчителната доза рилпивирир от 25 mg веднъж дневно.

† Това проучване за лекарствени взаимодействия е проведено с доза, по-висока от препоръчителната за рилпивирир.

Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала

Данните за потенциала за фармакодинамично взаимодействие между рилпивирир и лекарствени продукти, удължаващи QTc интервала на ЕКГ, са ограничени. В проучване, проведено със здрави доброволци, се наблюдава удължаване на QTc интервала на ЕКГ при дози рилпивирир, надвишаващи терапевтичната (75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно) (вж. точка 5.1). EDURANT трябва да се прилага с повишено внимание, при едновременна употреба с лекарствен продукт с установен риск от поява на Torsade de Pointes.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на рилпивирир (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2). По време на бременност е наблюдавана по-ниска експозиция на рилпивирир, поради това вирусният товар трябва да се проследява внимателно.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употребата на рилпивирир може да се обмисли по време на бременност, ако е необходимо.

Кърмене

Не е известно дали рилпивирир се екскретира в кърмата. Рилпивирир се екскретира в млякото на плъхове. Поради възможността за нежелани реакции при кърмачетата, майките трябва да се инструктират да не кърмят, ако приемат рилпивирир.

За да се избегне предаването на ХИВ на кърмачетата, се препоръчва заразените с ХИВ жени да не кърмят децата си.

Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на рилпивирир върху фертилитета при човека. Проучванията при животни не показват клинично значими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

EDURANT не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, приемащи EDURANT, обаче се съобщава за умора, замаяност и сънливост, които трябва да се имат предвид при оценяването на способността на пациентите за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

По време на програмата за клинично разработване (1368 пациенти в контролираните проучвания фаза 3 TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE)) 55,7% от участниците са получили най-малко една нежелана лекарствена реакция (вж. точка 5.1). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) ($\geq 2\%$), които са най-малко с умерен интензитет, са депресия (4,1%), главоболие (3,5%), безсъние (3,5%), обрив (2,3%) и коремна болка (2,0%). Най-честите сериозни НЛР, свързани с лечението, се съобщават при 7 (1,0%) от пациентите, получаващи рилпивирин. Средната продължителност на експозицията за пациентите в рамото на рилпивирин и в това на ефавиренц е съответно 104,3 и 104,1 седмици. Повечето нежелани лекарствени реакции настъпват през първите 48 седмици от лечението.

Избрани клинични лабораторни отклонения, изискващи незабавна лекарска намеса, появили се по време на лечението (степен 3 или 4) и считани за НЛР, за които се съобщава при пациенти, лекувани с EDURANT, са повишена панкреатична амилаза (3,8%), повишена AST (2,3%), повишена ALT (1,6%), повишен LDL холестерол (на гладно 1,5%), намален брой бели кръвни клетки (1,2%), повишена липаза (0,9%), повишен билирубин (0,7%), повишени триглицериди (на гладно 0,6%), понижен хемоглобин (0,1%), намален брой тромбоцити (0,1%) и повишен общ холестерол (на гладно 0,1%).

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

НЛР, които се съобщават при възрастни пациенти, лекувани с рилпивирин, са обобщени в Таблица 2. НЛР са изброени по системно-органен клас и честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). При всяко групиране по честота НЛР са представени в низходящ ред.

Таблица 2: НЛР, за които се съобщава при нелекувани с антиретровирусни средства възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1 и лекувани с Рилпивирин (сборни данни от анализа на седмица 96 фаза 3 от проучвания ECHO и THRIVE) N=686		
Системно-органен клас	Категория по честота	НЛР (Рилпивирин + BR)
Нарушения на кръвта и лимфната система	чести	намален брой бели кръвни клетки понижен хемоглобин намален брой тромбоцити
	нечести	синдром на имунна реактивация
Нарушения на метаболизма и храненето	много чести	повишен общ холестерол (на гладно) повишен LDL холестерол (на гладно)
	чести	намален апетит повишени триглицериди (на гладно)
Психични нарушения	много чести	безсъние
	чести	патологични сънища депресия нарушения на съня потиснато настроение
Нарушения на нервната система	много чести	главоболие замаяност
	чести	сънливост
Стомашно-чревни нарушения	много чести	гадене повишена панкреатична амилаза
	чести	болки в корема повръщане повишена липаза коремна дискомфорт сухота в устата

Хепатобилиарни нарушения	много чести	повишени трансаминази
	чести	повишен билирубин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	умора

BR=основна схема на лечение

N=брой пациенти

Лабораторни отклонения

При анализа на седмица 96 във фаза 3 на проучванията ECHO и THRIVE в рамото на рилпивирин, средната промяна спрямо изходното ниво на общия холестерол (на гладно) е 5 mg/dl, на HDL холестерола (на гладно) 4 mg/dl, на LDL холестерола (на гладно) 1 mg/dl и на триглицеридите (на гладно) –7 mg/dl.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация (от 12 до по-малко от 18 години)

TMC278-C213 Кохорта 1

Оценката за безопасност е базирана на анализ на седмица 48 в проучване TMC278-C213 Кохорта 1, открито проучване фаза 2, с едно рамо, в което 36 нелекувани досега пациенти в юношеска възраст, с HIV-инфекция, с тегло най-малко 32 kg, получават рилпивирин (25 mg веднъж дневно) в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1). Средната продължителност на експозицията на пациентите е 63,5 седмици. Няма пациенти, които са прекъснали лечението поради нежелани лекарствени реакции. Не са установени нови нежелани лекарствени реакции в сравнение с тези, които са наблюдавани при възрастни.

Повечето нежелани лекарствени реакции са от степен 1 или 2. Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщени в Проучване TMC278-C213 Кохорта 1 (всички степени, големи или равни на 10%), са главоболие (19,4%), депресия (19,4%), сънливост (13,9%) и гадене (11,1%). Не се съобщава за отклонения от степен 3-4 в лабораторните показатели при ASAT/ALAT или нежелани лекарствени реакции свързани с повишени нива на трансаминазите от степен 3-4.

Не са установени нови съображения относно безопасността при анализ на седмица 240 на проучването TMC278-C213 Кохорта 1 при юноши.

Педиатрична популация (на възраст от 2 до под 12 години)

TMC278-C213 Кохорта 2

Кохорта 2 на откритото изпитване фаза 2 TMC278-C213 с едно рамо е предназначена за оценка на безопасността на коригираните според теглото дози рилпивирин - 12,5, 15 и 25 mg веднъж дневно при нелекувани с антиретровирусно лечение пациенти с HIV-1 (на възраст от 6 до под 12 години и с тегло най-малко 17 kg) (вж. точка 5.1). Медианата на продължителност на експозицията при пациентите в анализа на седмица 48 (включително удължаването след седмица 48) е 69,5 (диапазон от 35 до 218) седмици.

Всички НЛР са леки или умерени по степен на тежест. НЛР, съобщени при най-малко 2 участника, независимо от тяхната тежест, са: намален апетит (3/18; 16,7%), повръщане (2/18;

11,1%), повишена ALT (2/18; 11,1%), повишена AST (2/18; 11,1%) и обрив (2/18; 11,1%). Няма пациенти, които са преустановили лечението поради НЛР. Не са установени нови НЛР в сравнение с тези, наблюдавани при възрастните.

TMC278HTX2002

Откритото проучване фаза 2 TMC278HTX2002 с едно рамо е предназначено за оценка на безопасността на рилпивирин в коригирани според теглото дози от 12,5, 15 и 25 mg веднъж дневно при вирусологично потиснати пациенти, инфектирани с HIV-1 (на възраст от 2 до под 12 години и с тегло най-малко 10 kg) (вж. точка 5.1). Медианата на продължителност на експозицията при пациентите в анализа на седмица 48 е 48,4 (диапазон 47-52) седмици.

Всички НЛР са леки или умерени по степен на тежест. НЛР, съобщени при поне 2 участника, независимо от тяхната тежест, са: повръщане (4/26; 15,4%), болки в корема (3/26; 11,5%), гадене (2/26; 7,7%), повишена ALT (3/26; 11,5%), повишена AST (2/26; 7,7%) и намален апетит (2/26; 7,7%). Няма пациенти, които са преустановили лечението поради НЛР. Не са установени нови НЛР в сравнение с тези, наблюдавани при възрастните.

Безопасността и ефикасността на рилпивирин при деца под 2 години или с тегло под 14 kg не са установени.

Други специални популации

Пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или хепатит С вирус

При пациенти, коинфектирани с хепатит В или С вирус, и лекувани с рилпивирин случаите на повишени стойности на чернодробните ензими са повече, отколкото при пациенти, лекувани с рилпивирин, които не са коинфектирани. Същото се наблюдава и в рамото на ефавиренц. Фармакокинетичната експозиция на рилпивирин при коинфектирани пациенти е сравнима с тази при пациенти без коинфекция.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране с EDURANT. Данните за предозиране с рилпивирин при хора са ограничени. Симптомите на предозиране може да включват главоболие, гадене, замаяване и/или патологични сънища. Лечението при предозиране на рилпивирин включва общи поддържащи мерки, в това число мониториране на жизнените показатели и ЕКГ (QT интервал), както и следене на клиничния статус на пациента. Необходимо е предприемането на допълнителни мерки в зависимост от клиничната картина или съгласно препоръките на националния център по отравяния, ако са налични. Тъй като рилпивирин се свързва във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е диализата да доведе до значително отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AG05.

Механизъм на действие

Рилпивирин е диарилпиримидинов NNRTI на HIV-1. Действието на рилпивирин е медирано от неконкурентното инхибиране на обратната транскриптаза (RT) на HIV-1. Рилпивирин не инхибира човешките клетъчни ДНК полимеризи α , β и γ .

Антивирусна активност *in vitro*

Рилпивирин демонстрира активност срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1 при остро инфектирана Т-клетъчна линия със средна EC₅₀ стойност за HIV-1/ШВ 0,73 nM (0,27 ng/ml). Въпреки че рилпивирин показва ограничена *in vitro* активност срещу HIV-2 със средни EC₅₀ стойности, вариращи между 2 510 и 10 830 nM (920 и 3 970 ng/ml), при липсата на клинични данни не се препоръчва лечение на HIV-2 инфекция с рилпивирин.

Рилпивирин също така демонстрира антивирусна активност срещу широк панел от HIV-1 група М (подтип А, В, С, D, F, G, H) първични изолати с EC₅₀ стойности, вариращи от 0,07 до 1,01 nM (0,03 до 0,37 ng/ml) и група О първични изолати с EC₅₀ стойности, вариращи от 2,88 до 8,45 nM (1,06 до 3,10 ng/ml).

Резистентност

В клетъчна култура

Селектирането на щамове, резистентни към рилпивирин, в клетъчна култура започва от див тип HIV-1 с различен произход и подтипове, както и NNRTI-резистентен HIV-1. Най-често наблюдаваните резистентносвързани мутации, които възникват, са L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I.

Резистентността към рилпивирин е определена като кратна промяна на стойността на EC₅₀ (FC) над биологичната прагова стойност (BCO) в анализа.

При нелекувани досега възрастни пациенти

При анализа на резистентността е използвана по-широка дефиниция за вирусологичен неуспех, в сравнение с първичния анализ за ефикасност. В сборния анализ на данните за резистентност на седмица 48 от фаза 3 проучванията, при 62 (от общо 72) случаи на вирусологичен неуспех в рамото на рилпивирин има данни за резистентност на изходно ниво и към момента на неуспеха. При този анализ резистентносвързаните мутации (PCM), свързани с резистентността към NNRTI, които се развиват при поне 2 вирусологични неуспеха на рилпивирин, са: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. В проучванията наличието на мутации V90I и V189I на изходно ниво не повлиява отговора. Замяната E138K се появява най-често по време на лечение с рилпивирин, обикновено в комбинация със замяна M184I. В анализа на седмица 48, 31 от 62 вирусологични неуспеха на рилпивирин имат едновременно NNRTI и NRTI PCM; 17 от тези 31 имат комбинация от E138K и M184I. Най-честите мутации са едни и същи в анализите на седмица 48 и седмица 96.

В сборен анализ на резистентността на седмица 96, през вторите 48 седмици е наблюдавана по-ниска честота на вирусологичен неуспех, в сравнение с първите 48 седмици от лечението. В анализа от седмица 48 до седмица 96, са настъпили допълнително 24 (3,5%) и 14 (2,1%) вирусологични неуспеха в рамото на рилпивирин и респективно в рамото на ефавиренц. От тези вирусологични неуспехи съответно 9 от 24 и 4 от 14 са при пациенти с изходен вирусен товар < 100 000 копия/ml.

При нелекувани досега педиатрични участници на възраст от 12 до под 18 години

При анализ на резистентността на седмица 240 в TMC278-C213 Кохорта 1 резистентносвързани мутации (PCM) към рилпивирин са наблюдавани при 46,7% (7/15) от участниците с вирусологичен неуспех и генотипни данни след изходно ниво. Всички участници с PCM към рилпивирин са имали също и най-малко 1 NRTI PCM, настъпила в хода на лечението, в последната времева точка след изходното ниво с генотипни данни.

При нелекувани досега педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 12 години

При окончателния анализ на резистентността в TMC278-C213 Кохорта 2 PCM към рилпивирин са наблюдавани при 83,3% (5/6) от участниците с генотипни данни след изходното ниво. От тях 2/6 са настъпили през първите 48 седмици, а 4 участници с PCM към рилпивирин са имали и поне 1 PCM към NRTI в последната времева точка с генотипни данни след изходното ниво.

При вирусологично потиснати педиатрични участници на възраст от 2 до под 12 години

В изпитването TMC278HTX2002 няма участници с вирусологичен неуспех и не е наблюдавана резистентност, възникнала в хода на лечението.

Предвид всички налични *in vitro* и *in vivo* данни при нелекувани досега пациенти следните

резистентносвързани мутации, когато съществуват на изходно ниво, могат да повлияят действието на рилпивирин: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I и M230L. Тези

рилпивирин-резистентносвързани мутации трябва да служат единствено като насока при употребата на EDURANT в популацията на нелекуваните досега пациенти. Те са извлечени от *in vivo* данни само за нелекувани досега пациенти и затова не може да се използват, за да се предвиди активността на рилпивирин при пациенти с вирусологичен неуспех на антиретровирусно лечение.

Както при други антиретровирусни лекарствени продукти, приложението на EDURANT трябва да се ръководи от резултатите от теста за резистентност.

Кръстосана резистентност

Вирус със специфични NNRTI мутации

В панел от 67 HIV-1 рекомбинантни лабораторни щамове с една резистентносвързана мутация в обратната транскриптаза на позиции, свързани с резистентността към NNRTI, който включва най-често срещаните K103N и Y181C, рилпивирин демонстрира антивирусна активност срещу 64 (96%) от тези щамове. Единичните резистентносвързани мутации, свързани със загубата на чувствителност към рилпивирин са: K101P, Y181I и Y181V. Заместването K103N, само по себе си, не води до намалена чувствителност към рилпивирин, но комбинацията от K103N и L100I води до 7-кратно намаление на чувствителността към рилпивирин.

Рекомбинантни клинични изолати

Рилпивирин запазва чувствителността си ($FC \leq BCO$) към 62% от 4 786 HIV-1 рекомбинантни клинични изолати, резистентни към ефавиренц и/или невирапин.

Нелекувани досега HIV-1 инфектирани възрастни пациенти

В сборният анализ за резистентност на данните на седмица 96 от фаза III проучванията (ECHO и THRIVE), 42 от 86 пациенти с вирусологичен неуспех при употребата на рилпивирин показват развита по време на лечението резистентност към рилпивирин (генотипен анализ).

При тези пациенти е забелязана фенотипна кръстосана резистентност към други NNRTI, както следва: етравирин 32/42 ефавиренц 30/42 и невирапин 16/42. При пациенти с изходен вирусен товар $\leq 100\,000$ копия/ml, 9 от 27 пациенти с вирусологичен неуспех на рилпивирин показват развита по време на лечението резистентност към рилпивирин (генотипен анализ) със следната честота на фенотипна кръстосана резистентност: етравирин 4/9, ефавиренц 3/9 и невирапин 1/9.

Ефекти върху електрокардиограмата

Ефектът на рилпивирин в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно върху QTcF интервала е оценен в рандомизирано, плацебо- и активно- (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно) контролирано, кръстосано проучване при 60 здрави възрастни, с 13 измервания в рамките на 24 часа в стационарно състояние. EDURANT в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно не се свързва с клинично значим ефект върху QTc интервала.

При проучването на дози рилпивирин, надвишаващи терапевтичната, 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно при здрави възрастни, максималните средни, съпоставени по време (горна граница на 95% доверителен интервал) разлики в QTcF интервала, в сравнение с плацебо, след корекция спрямо изходните стойности, са съответно 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) ms. Приложението на рилпивирин 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно в стационарно състояние води до средна C_{max} , която съответно е 2,6 пъти и 6,7 пъти по-висока от средната C_{max} в стационарно състояние, наблюдавана при препоръчителната веднъж дневно доза от 25 mg рилпивирин.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастна популация

Нелекувани досега възрастни участници

Доказателствата за ефикасността на рилпивирин са базирани на анализа на 96-седмични данни от 2 рандомизирани, двойнослепи, активно-контролирани, фаза 3 проучвания TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE). Проучванията са с идентичен дизайн, с изключение на основната схема на лечение (BR). В анализ за ефикасност на седмица 96 е оценен процентът на вирусологичен отговор [потвърден неустановим вирусен товар (< 50 HIV-1 РНК копия/ml)] при пациенти, приемащи рилпивирин 25 mg веднъж дневно в допълнение към BR, в сравнение с пациенти, приемащи ефавиренц 600 mg веднъж дневно в допълнение към основната схема. И в двете проучвания се наблюдава сходна ефикасност на рилпивирин, която е не по-малка от тази на ефавиренц.

В проучванията са включени HIV-1 инфектирани, нелекувани с антиретровирусни средства пациенти с плазмена HIV-1 РНК $\geq 5\ 000$ копия/ml, на които е направен скрининг за чувствителност към N(t)RTI и за отсъствие на специфични NNRTI-резистентносвързани мутации. В проучването ECHO основната схема е фиксирана на N(t)RTI, тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин. В проучването THRIVE основната схема се състои от 2 N(t)RTI по избор на изследователя: тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин или зидовудин + ламивудин или абакавир + ламивудин. В проучването ECHO рандомизацията е извършена посредством скрининг на вирусния товар, а в THRIVE – посредством скрининг на вирусния товар и по основната схема, съдържаща N(t)RTI.

Този анализ включва 690 пациенти в ECHO и 678 пациенти в THRIVE, които са завършили или 96-седмичното лечение или са го прекратили преждевременно.

В сборният анализ за ECHO и THRIVE демографските и изходните характеристики са разпределени по равно между рамото на рилпивирин и това на ефавиренц. В таблица 3 са представени избрани изходни характеристики на заболяването на пациентите в рамената на рилпивирин и ефавиренц.

Таблица 3: Изходни характеристики на заболяването на HIV-инфектирани и нелекувани с антиретровирусни средства пациенти в проучванията ECHO и THRIVE (сборен анализ)		
	Сборни данни от проучване ECHO и проучване THRIVE	
	Рилпивирин + BR N=686	Ефавиренц + BR N=682
Изходни характеристики на заболяването		
Медиана на изходна плазмена HIV-1 РНК (диапазон), log ₁₀ копия/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Медиана на изходен CD4+ клетъчен брой (диапазон), x 10 ⁶ клетки/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Процент на пациентите с: коинфекция с хепатит В/С вирус	7,3%	9,5%
Процент на пациентите на следните основни схеми:		
тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин	80,2%	80,1%
зидовудин + ламивудин	14,7%	15,1%
абакавир + ламивудин	5,1%	4,8%

BR=основна схема на лечение

В таблица 4 по-долу са представени резултатите за ефикасност на седмица 48 и на седмица 96 за пациенти, лекувани с рилпивирин и пациенти, лекувани с ефавиренц, от сборните данни от проучванията ECHO и THRIVE. Степента на повлияване (потвърден неоткриваем вирусен товар < 50 HIV-1 РНК копия/ml) на 96-тата седмица е сравнима между рамото на рилпивирин и рамото на ефавиренц. Честотата на вирусологичен неуспех на 96-тата седмица в рамото на рилпивирин е по-висока, отколкото в рамото на ефавиренц, но повечето вирусологични неуспехи настъпват в рамките на първите 48 седмици от лечението. Прекратяване на лечението поради нежелани реакции на седмица 96 е по-често в рамото на ефавиренц, отколкото в рамото на рилпивирин. Повечето от тези прекратявания настъпват през първите 48 седмици от лечението.

Таблица 4: Вирусологичен резултат при възрастни участници в проучване ECHO и проучване THRIVE (сборни данни на седмица 48 (първичен) и на седмица 96 анализ; ITT-TLOVR*)						
	Резултати от анализа на 48 седмица			Резултати от анализа на 96 седмица		
	Рилпивирин + BR N=686	Ефавиренц + BR N=682	Наблюдавана разлика (95% CI)[±]	Рилпивирин + BR N=686	Ефавиренц + BR N=682	Наблюдавана разлика (95% CI)[±]
Отговор (потвърден) (< 50 HIV-1 РНК копия/ml) ^{§#}	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Без отговор						
Вирусологичен неуспех [†]						
Общо	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100 000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Смърт	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Прекъснато участие поради нежелано събитие (НС)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND

Прекъснато участие поради причина, различна от НС [†]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Отговор по подкатегории						
По основни NRTI						
Тенофовир/емтрицитабин	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)
Зидовудин/ламивудин	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)
Абакавир/ламивудин	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)
По изходен вирусен товар (копия/ml)						
≤ 100 000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100 000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
По изходен брой на CD4 (× 10⁶ клетки/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR=основна схема на лечение; CI=доверителен интервал; N=брой участници в група на лечение; ND=не е определено

* Intent-to-treat време до загуба на вирусологичен отговор

± На базата на нормално приближение

§ Пациенти, постигнали вирусологичен отговор (два последователни вирусни товара < 50 копия/ml), който се е запазил през седмица 48/96.

Очаквана разлика в процентите на отговор (95% доверителен интервал) при анализ на седмица 48: 1,6% (-2,2%; 5,3%) и при анализ на седмица 96: -0,4% (-4,6%; 3,8%); обща р-стойност < 0,0001 (не по-малка ефикасност при граница 12%) от логистичния регресионен модел, включително фактори за рандомизация и проучване.

† Вирусологичен неуспех в сборен анализ за ефикасност: включва пациенти с ребаунд (потвърден вирусен товар ≥ 50 копия/ml след предшествващ отговор на лечението) или такива, които никога не са имали супресия (без потвърден вирусен товар < 50 копия/ml, продължаващи или прекратили участие поради липса или загуба на ефикасност).

‡ напр. изгубен за проследяване, неспазване на изискванията, оттегляне на съгласието.

В сборния анализ на проучванията ECHO и THRIVE на седмица 96, средната промяна спрямо изходното ниво на броя на CD4+ клетките е +228 × 10⁶ клетки/l в рамото на рилпивирин и +219 × 10⁶ клетки/l в рамото на ефавиренц [очаквана разлика в лечението (95% доверителен интервал): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Резултатите за резистентност от сборен анализ за резистентност на седмица 96, при пациенти с вирусологичен неуспех, дефиниран в протокола, и сдвоени генотипове (изходно ниво и неуспех) са посочени в Таблица 5.

Таблица 5: Резултати за резистентност по основни NRTI (сборни данни от анализа за резистентност на седмица 96 от проучванията ECHO и THRIVE)				
	тенофовир/ емтрицитабин	зидовудин/ ламивудин	абакавир/ ламивудин	Всички*
Лекувани с рилпивирин				
Резистентност [#] към емтрицитабин/ламивудин % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)

Резистентност към рилпивирин % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Лекувани с ефавиренц				
Резистентност към емтрицитабин/ламивудин % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Резистентност към ефавиренц % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Броят на пациентите с вирусологичен неуспех и двосни генотипове (изходно ниво и неуспех) са 71, 11 и 4 за рилпивирин и 30, 10 и 2 за ефавиренц съответно за режимите на лечение с тенофовир/емтрицитабин, зидовудин, ламивудин и абакавир/ламивудин.

Резистентност се дефинира като възникване на всяка резистентносвързана мутация при неуспех.

При пациентите с неуспех на терапията с рилпивирин и такива, развили резистентност към рилпивирин, като цяло се наблюдава кръстосана резистентност към други разрешени за употреба NNRTI (етравирин, ефавиренц, невирапин).

Проучване TMC278-C204 е рандомизирано, активно-контролирано, фаза 2b проучване при HIV-1 инфектирани и нелекувани с антиретровирусни средства възрастни пациенти, което се състои от 2 части: първа частично заслепена част за определяне на дозите [заслепени дози (рилпивирин)] с продължителност до 96 седмици, последвана от дългосрочна открита част. В откритата част на проучването всички пациенти, първоначално рандомизирани на една от трите дози рилпивирин, са лекувани с рилпивирин 25 mg веднъж дневно в допълнение към BR, след като вече е избрана дозата за фаза 3 проучванията. Пациентите в контролното рамо получават ефавиренц 600 mg веднъж дневно в допълнение към основната схема и в двете части на проучването. Основната схема се състои от 2 N(t)RTI по избор на изследователя: зидовудин + ламивудин или тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин.

В проучване TMC278-C204 са включени 368 HIV-1 инфектирани и нелекувани досега възрастни пациенти с плазмена HIV-1 РНК $\geq 5\ 000$ копия/ml, които вече са получили ≤ 2 седмици лечение с N(t)RTI или протеазен инхибитор, не са употребявали NNRTI преди това и им е направен скрининг за чувствителност към N(t)RTI, както и за отсъствие на специфични NNRTI- резистентносвързани мутации.

В седмица 96 съотношението на пациентите с < 50 HIV-1 РНК копия/ml, приемащи рилпивирин 25 mg (N=93), в сравнение с пациентите, приемащи ефавиренц (N=89), е съответно 76% и 71%. Средното увеличение от изходния брой на CD4+ е 146×10^6 клетки/l при пациенти, които приемат рилпивирин 25 mg и 160×10^6 клетки/l при такива, които приемат ефавиренц.

74% от пациентите, получаващи рилпивирин, респондери към седмица 96, са останали с неустановим вирусен товар (< 50 HIV-1 РНК копия/ml) в седмица 240, в сравнение с 81% от пациентите, получаващи ефавиренц. В анализите на седмица 240 не се идентифицират съображения за безопасност.

Педиатрична популация

При нелекувани досега педиатрични участници на възраст от 12 до под 18 години
Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на рилпивирин 25 mg веднъж дневно, в комбинация с избрана от изследователя BR, съдържаща два NRTI, са оценени в проучване TMC278-C213 Кохорта 1, открито проучване фаза 2, с едно рамо, при нелекувани досега с антиретровирусни средства HIV-1 инфектирани юноши, с тегло най-малко 32 kg. Този анализ включва 36 пациенти, които са завършили най-малко 48 седмици лечение или са прекъснали лечението по-рано.

Медианата на възрастта на 36-те пациенти е 14,5 години (граница: от 12 до 17 години), от тях 55,6% са девойки, 88,9% чернокожи и 11,1% азиатци. Медианата на плазмената HIV-1 РНК на

изходно ниво е $4,8 \log_{10}$ копия на милилитър, а медианата на CD4+ клетките на изходно ниво е 414×10^6 клетки/л (границы: от 25 до 983×10^6 клетки/л).

В таблица 6 са обобщени вирусологичните резултати в седмица 48 и седмица 240 от проучването TMC278-C213 Кохорта 1. Шест участници са преустановили лечението поради вирусологичен неуспех до седмица 48, а 3 участници са го преустановили след седмица 48. Един участник е преустановил лечението поради нежелано събитие на седмица 48, като допълнително никой не го е преустановил поради нежелано събитие при анализа на седмица 240.

Таблица 6: Вирусологичен резултат при юноши в TMC278-C213 Кохорта 1 – анализ на седмица 48 и седмица 240; ITT-TLOVR*		
	Седмица 48 N=36	Седмица 240 N=32
Отговор (потвърден < 50 HIV-1 РНК копия/ml) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤ 100 000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
> 100 000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Без отговор		
Вирусологичен неуспех [±]		
Общо	22,2% (8/36)	50% (16/32)
≤ 100 000	17,9% (5/28)	48% (12/25)
> 100 000	37,5% (3/8)	57,1% (4/7)
Повишение на броя на CD4+ клетките (средно)	201,2 x 10 ⁶ клетки/л	113,6 x 10 ⁶ клетки/л

N=брой пациенти в група на лечение.

* Време до загуба на вирусологичен отговор в популацията Intent-to-treat.

§ Пациенти, постигнали вирусологичен отговор (два последователни вирусни товара < 50 копия/ml), които се поддържа до седмица 48 и седмица 240.

± Вирусологичен неуспех при анализа за ефикасност: включва пациенти с ребаунд (потвърден вирусен товар ≥ 50 копия/ml след предшествващ отговор на лечението) или такива, които никога не са имали супресия (без потвърден вирусен товар < 50 копия/ml, продължаващи или прекратили участие поради липса или загуба на ефикасност).

Нелекувани досега педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 12 години

Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на рилпивирин в коригирани според теглото дози от 12,5, 15 и 25 mg веднъж дневно в комбинация с избрана от изследователя BR, съдържаща два NRTI, са оценени в изпитване TMC278-C213 Кохорта 2, открито изпитване фаза 2 с едно рамо с антиретровирусно лечение при педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1, на възраст от 6 до под 12 години и с тегло най-малко 17 kg. Анализът на седмица 48 включва 18 участника, като 17 (94,4%) участника са завършили 48-седмичния период на лечение, а 1 (5,6%) участник е преустановил участието си в проучването по-рано поради достигане на вирусологична крайна точка. Медианата на възрастта на 18-те участника е 9,0 години (диапазон от 6 до 11 години), а медианата на теглото на изходно ниво е 25 kg (диапазон от 17 до 51 kg). 88,9% от тях са чернокожи, а 38,9% са жени. Медианата на изходния плазмен вирусен товар е 55 400 (диапазон 567-149 000) копия/ml, а медианата на абсолютния брой на изходните CD4+ клетки е $432,5 \times 10^6$ клетки/л (диапазон $12-2\ 068 \times 10^6$ клетки/л).

Броят на участниците с HIV 1 РНК <50 копия/ml на седмица 48 е 13/18 (72,2%), докато 3/18 (16,7%) участници имат HIV 1 РНК ≥50 копия/ml на седмица 48. При двамата участника липсват данни за вирусното натоварване на седмица 48, но те остават в проучването. Вирусният товар при тези двамата участника е <50 копия/ml след седмица 48. Медианата на увеличението на CD4+ спрямо изходното ниво е 220×10^6 клетки/л (диапазон -520 до 635×10^6 клетки/л) на седмица 48.

Вирусологично потиснати педиатрични участници на 2 до под 12 години)

Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на рилпивирин в коригирани според теглото дози от 12,5, 15 и 25 mg в комбинация с избрана от изследователя BR са оценени в TMC278HTX2002, открито изпитване фаза 2 с едно рамо при вирусологично потиснати инфектирани с HIV-1 педиатрични участници на възраст от 2 до под 12 години и с тегло най-малко 10 kg. Всички участници са завършили 48-седмичното лечение.

Медианата на възрастта на 26-те участници е 9,9 години. 61,5% от тях са мъже, 50% са чернокожи, 26,9% са от азиатски произход и 23,1% са бели. Медианата на теглото на изходно ниво е 28,1 kg (диапазон от 16 до 60 kg). Изходният плазмен вирусен товар с HIV-1 е неоткриваем (<50 копия/ml) при 25 (96,2%) участници, а при 1 (3,8%) участник изходният плазмен вирусен товар е ≥ 50 копия/ml (125 копия/ml). Медианата на абсолютния брой на изходните CD4+ клетки е $881,5 \times 10^6$ клетки/l (диапазон 458 до 1327×10^6 клетки/l).

Всички 26 участника, лекувани с рилпивирин (в комбинация с BR), са вирусологично потиснати (плазмен вирусен товар <50 копия/ml) на седмица 48. Медианата на промяната на броя на CD4+ клетките спрямо изходното ниво е $27,5 \times 10^6$ клетки/l (диапазон -275 до 279×10^6 клетки/l) на седмица 48.

Бременност

Рилпивирин в комбинация с основна схема на лечение е оценяван в едно клинично изпитване при 19 бременни жени по време на второто и третото тримесечие и в периода след раждането. Фармакокинетичните данни показват, че общата експозиция (AUC) на рилпивирин като част от антиретровирусната схема на лечение е с приблизително 30% по-ниска по време на бременност в сравнение с периода след раждане (6-12 седмици). Вирусологичният отговор обикновено се запазва по време на проучването: от 12-те участнички, завършили проучването, 10 са били със супресия в края му. При другите 2 участнички е наблюдавано повишение на вирусния товар само след раждането, като поне при 1 участничка това се дължи на подозрение за субоптимално придържане към лечението. При всичките 10 бебета, родени от майките, завършили изпитването и за които има данни за HIV статус, не е установено предаване на вируса от майка на дете. Рилпивирин се понася добре по време на бременността и след раждането. Не се установяват нови находки по отношение на безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на рилпивирин при HIV-1 инфектирани възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на рилпивирин са оценени при здрави възрастни индивиди и при HIV-1 инфектирани и нелекувани досега с антиретровирусни средства и вирусологично потиснати пациенти на възраст ≥ 6 години и с тегло ≥ 16 kg. Експозицията на рилпивирин обикновено е по-ниска при HIV-1 инфектираните пациенти, отколкото при здравите доброволци.

Абсорбция

След перорално приложение максималната плазмена концентрация на рилпивирин принципно се постига за 4-5 часа. Абсолютната бионаличност на EDURANT не е известна.

Ефект на храната върху абсорбцията

Експозицията на рилпивирин е с около 40% по-ниска, когато EDURANT се приема на гладно в сравнение с прием с нормална по калоричност храна (533 kcal) или висококалорична храна, богата на мазнини (928 kcal). Когато EDURANT се приема само с богата на протеини хранителна напитка, експозициите са с 50% по-ниски, отколкото когато е приет с храна. EDURANT **трябва да се приема с храна**, за да се постигне оптимална абсорбция. Приемът на EDURANT на гладно или само с хранителна напитка може да доведе до намалени плазмени концентрации на рилпивирин, което може потенциално да намали терапевтичния ефект на EDURANT (вж. точка 4.2).

Разпределение

Рилпивирин се свързва с плазмените протеини *in vitro* приблизително в 99,7%, предимно с албумин. Разпределението на рилпивирин в различни от плазмата компартименти (напр. цереброспинална течност, секрети от гениталните пътища) не е изследвано при човека.

Биотрансформация

In vitro опитите сочат, че рилпивирин основно претърпява оксидативен метаболизъм, медиран от системата на цитохром P450 (CYP) 3A.

Елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот на рилпивирин е приблизително 45 часа. След единична доза ¹⁴C-рилпивирин, приложен перорално, средно 85% и 6,1% от радиоактивността може да се отдели съответно в изпражненията и урината. В изпражненията непромененият рилпивирин съставлява средно 25% от приложената доза. В урината са установени само незначителни следи непроменен рилпивирин (< 1% от дозата).

Допълнителна информация за специалните популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на рилпивирин при нелекувани с антиретровирусно лечение или вирусологично потиснати педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1, на възраст от 6 до под 18 години с тегло най-малко 16 kg, получаващи препоръчителната схема на прилагане на рилпивирин въз основа на теглото, е сравнима или по-висока (т.е. AUC е с 39% по-висока въз основа на фармакокинетично моделиране) от тази, получена при нелекувани възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1.

Фармакокинетиката на рилпивирин при педиатрични пациенти под 6 години или с тегло под 16 kg не е формално оценена при пациенти.

Пациенти в старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ на HIV-инфектирани пациенти показва, че фармакокинетиката на рилпивирин не се различава в оценявания възрастов интервал (18 до 78 години), като само 3-ма от пациентите са на възраст 65 или повече години. Не се изисква коригиране на дозата на EDURANT при пациенти в старческа възраст. EDURANT трябва да се използва с внимание при тази възрастова група (вж. точка 4.2).

Пол

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на рилпивирин между мъже и жени.

Раса

Популационният фармакокинетичен анализ на рилпивирин при HIV-инфектирани пациенти показва, че расата няма клинично значим ефект върху експозицията на рилпивирин.

Чернодробно увреждане

Рилпивирин основно се метаболизира и елиминира чрез черния дроб. В проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор A) спрямо 8 съответни контроли и 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh скор B) спрямо 8 съответни контроли, експозицията при многократно прилагане на рилпивирин е с 47% по-висока при пациенти с леко чернодробно увреждане и с 5% по-висока при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Не може да се изключи обаче значително повишаване на експозицията на фармакологично активния, несвързан рилпивирин при умерено чернодробно увреждане.

Не се предлага коригиране на дозата, но се препоръчва повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. EDURANT не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор C). Затова не се препоръчва приложение на EDURANT при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Коинфекция с хепатит В и/или хепатит С вирус

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че коинфекцията с хепатит В и/или С вирус няма клинично значим ефект върху експозицията на рилпивирин.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на рилпивирин не е изследвана при пациенти с бъбречна недостатъчност. Бъбречното елиминиране на рилпивирин е незначително. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност EDURANT трябва да се прилага внимателно, тъй като плазмените концентрации може да се повишат поради промяна в абсорбцията, разпределението и/или метаболизма на лекарството, в резултат на бъбречната дисфункция. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност комбинацията от EDURANT и мощен инхибитор на СYP3A трябва да се прилага, само ако ползата надвишава риска. Тъй като рилпивирин се свързва във висока степен с плазмените протеини, няма вероятност той да бъде значително отстранен с хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точка 4.2).

Бременност и следродилен период

Експозицията на общия рилпивирин след прием на 25 mg рилпивирин веднъж дневно като част от антиретровирусната схема на лечение е по-ниска по време на бременността (в подобна степен през 2-рото и 3-то тримесечие) в сравнение с периода след раждане (вж. Таблица 7). Понижението на фармакокинетичните показатели на свободния (т.е. активния) рилпивирин по време на бременността в сравнение с периода след раждането е по-слабо изразено отколкото при общия рилпивирин.

При жени, получаващи рилпивирин 25 mg веднъж дневно по време на 2-рото тримесечие на бременността, средните интраиндивидуални стойности на общия рилпивирин C_{max} , AUC_{24h} и стойностите на C_{min} са съответно с 21%, 29% и 35% по-ниски в сравнение със следродилния период; през 3-то тримесечие на бременността стойностите на C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно с 20%, 31% и 42% по-ниски в сравнение с периода след раждането.

Таблица 7: Фармакокинетични резултати от общия рилпивирин след приложение на рилпивирин 25 mg веднъж дневно като част от антиретровирусна схема на лечение по време на 2-рото тримесечие на бременността, 3-то тримесечие на бременността и следродилния период			
Фармакокинетика на общия рилпивирин (средно \pm SD, t_{max}: медиана [граница])	След раждане (6-12 седмици) (n=11)	2-ро тримесечие на бременността (n=15)	3-то тримесечие на бременността (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 \pm 58,8	54,3 \pm 25,8	52,9 \pm 24,4
C_{max} , ng/ml	167 \pm 101	121 \pm 45,9	123 \pm 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 \pm 1535	1792 \pm 711	1762 \pm 662

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

При гризачи се наблюдава чернодробна токсичност, свързана с индуциране на чернодробните ензими. При кучета се забелязват ефекти, подобни на холестаза.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Проучванията при животни не показват данни за ембрионална или фетална токсичност, както и за ефект върху репродуктивната функция. При приложение на рилпивириин не се наблюдава тератогенност при плъхове и зайци. Експозициите на ембриофеталните нива, при които не се наблюдават нежелани лекарствени рекации (NOAEL), при плъхове и зайци са съответно 15 и 70 пъти по-високи, отколкото експозициите при хора (на възраст най-малко 12 години и с тегло над 32 kg) в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно.

Канцерогенеза и мутагенеза

Рилпивириин е оценен за канцерогенен потенциал, приложен чрез перорална сонда върху мишки и плъхове с продължителност до 104 седмици. В най-ниските изпитвани дози в проучванията за канцерогенност системните експозиции (базирани на AUC) на рилпивириин са над 12 пъти (мишки) и над 1,4 пъти (плъхове) по-големи от очакваната експозиция при хора в доза 25 mg веднъж дневно. При плъхове не се наблюдават неоплазми, свързани с лекарството. При мишки рилпивириин е дал положителен резултат за наличие на хепатоцелуларни неоплазми както при мъжки, така и при женски индивиди. Наблюдаваните хепатоцелуларни находки при мишки може да са характерни само за гризачите.

Рилпивириин е дал отрицателен резултат при липса и наличие на система за метаболитно активиране в *in vitro* тест на Ames за обратни мутации и *in vitro* тест за кластогенност върху миши лимфом. Рилпивириин не предизвиква хромозомно увреждане в *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий (E 468)
Повидон K30 (E 1201)
Полисорбат 20
Силифицирана микрокристална целулоза (E 460)
Магнезиев стеарат (E 470b)

Таблетна обвивка

Лактоза монохидрат
Хипромелоза 2910 6 mPa.s (E 464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3000
Триацетин (E 1518)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

75 ml бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова (PP) запушалка, защитена от деца и индукционно запечатване. Всяка картонена опаковка съдържа бутилка с 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/736/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 ноември 2011 г.

Дата на последно подновяване: 22 юли 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EDURANT 2,5 mg диспергиращи се таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа рилпивиринов хидрохлорид (rilpivirine hydrochloride), еквивалентен на 2,5 mg рилпивирин.

Помощно вещество с известно действие

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 5,51 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Бяла до почти бяла, кръгла 6,5 mm с вдлъбнато релефно означение „ТМС” от едната страна и „PED” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

EDURANT в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти е показан за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при педиатрични пациенти от 2 до под 18-годишна възраст, тежаци най-малко 14 kg до под 25 kg, без известни мутации, свързани с резистентност към класа на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI), с вирусен товар $\leq 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml (вж. точки 4.4 и 5.1).

Употребата на EDURANT трябва да се ръководи от генотипно изследване за резистентност (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Препоръчителната доза EDURANT при педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години се основава на телесното тегло (вж. Таблица 1). EDURANT 2,5 mg диспергиращи се таблетки трябва да се дава само на педиатрични пациенти с тегло най-малко 14 kg до под 25 kg. EDURANT трябва да се диспергира във вода и да се приема с храна (вж. точка 5.2).

Таблица 1: Препоръчителна доза на EDURANT при педиатрични пациенти

Телесно тегло	Доза (веднъж дневно с храна)
По-голямо или равно на 14 kg до под 20 kg	12,5 mg qd (пет диспергиращи се таблетки от 2.5 mg)
По-голямо или равно на 20 kg до под 25 kg	15 mg qd (шест диспергиращи се таблетки от 2.5 mg)

Филмирани таблетки

EDURANT се предлага и под формата на EDURANT 25 mg таблетки. EDURANT 25 mg филмирани таблетки трябва да се дава на педиатрични и възрастни пациенти с тегло най-малко 25 kg. Наблюдава се разлика в бионаличността при приема на 1 филмирана таблетка по 25 mg и приема на 10 диспергиращи се таблетки по 2,5 mg, поради което те не са взаимозаменяеми.

Пропусната доза

В случай че пациентът пропусне доза EDURANT в рамките на 12 часа след обичайното време за приложение, трябва да приеме лекарството с храна възможно най-скоро и да възобнови обичайната схема на прилагане. Ако пациентът пропусне доза EDURANT за повече от 12 часа, не трябва да приема пропуснатата доза, а да поднови приема по обичайната схема на прилагане.

Ако пациентът повърне в рамките на 4 часа след приема на лекарството, трябва да приеме друга таблетка EDURANT с храна. Ако пациентът повърне след повече от 4 часа след приема на лекарството, не трябва да приема друга доза EDURANT до следващата доза по обичайната схема.

Специални популации

Бъбречно увреждане

EDURANT е проучен предимно при пациенти с нормална бъбречна функция. Не се изисква коригиране на дозата на рилпивирин при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Рилпивирин трябва да се прилага с внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност комбинацията от рилпивирин и мощен инхибитор на СYP3A (напр. усилен с ритонавир HIV протеазен инхибитор) трябва да се прилага, само ако ползата надвишава риска (вж. точка 5.2).

Лечението с рилпивирин води до ранно незначително повишаване на средните нива на серумния креатинин, което остава стабилно във времето и не се счита за клинично значимо (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Информацията за употребата на EDURANT при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh скор A или B) е ограничена. Не се изисква коригиране на дозата на EDURANT при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. EDURANT трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. EDURANT не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор C). Затова не се препоръчва приложението на EDURANT при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на EDURANT при деца под 2 години или с тегло под 14 kg не са установени. Липсват данни.

Бременност

По време на бременност е наблюдавана по-ниска експозиция на рилпивирин, поради това вирусният товар трябва да се проследява внимателно. Алтернативно, трябва да се помисли за преминаване към друга схема на антиретровирусна терапия (вж. точки 4.4, 4.6, 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

EDURANT диспергиращи се таблетки **трябва да се диспергират във вода и да се приемат с храна** (вж. точка 5.2). Пациентът не трябва да дъвче или да гълта EDURANT диспергиращи се таблетки цели. За да се улесни приложението, диспергираната смес може да се разреди допълнително със следните напитки или мека храна: вода, мляко, портокалов сок или ябълково пюре. Трябва да се спазват следните указания:

- Поставете таблетките в чаша и добавете 5 ml (1 чаена лъжичка) вода със стайна температура. Не разтрошавайте таблетките.
- Завъртете внимателно чашата, за да се диспергират таблетките. Сместа ще стане мътна.
- Приемете цялото приготвено лекарство веднага или добавете още 5 ml (1 чаена лъжичка) вода или някоя от следните храни, за да подпомогнете приема: мляко, портокалов сок или

ябълково пюре, които са темперирани до стайна температура преди употреба. Разбъркайте и приемете цялото лекарство веднага. Ако е необходимо, може да се използва лъжица.

- Уверете се, че е приета цялата доза и в чашата не е останало лекарство. Ако е необходимо, добавете още 5 ml (1 чаена лъжичка) вода или същата напитка (мляко, портокалов сок) или ябълково пюре, разбъркайте и изпийте веднага.

Пациентът трябва да приеме дозата на лекарството веднага. Ако не се приеме веднага, тогава сместа трябва да се изхвърли и да се приготви нова доза лекарство.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

EDURANT не трябва да се прилага в комбинация с изброените по-долу лекарствени продукти, тъй като плазмените концентрации на рилпивирин може значително да се понижат (в резултат на индуцирането на ензима CYP3A или повишаването на стомашното рН), което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на EDURANT (вж. точка 4.5):

- антиконвулсантите карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин
- антимикобактериалните средства рифампицин, рифапентин
- инхибитори на протонната помпа като омепразол, езомепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол
- системно прилаганият глюкокортикоид дексаметазон, освен като лечение с единична доза
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вирусологичен неуспех и развитие на резистентност

EDURANT не е оценен при пациенти с предходен вирусологичен неуспех на друга антиретровирусна терапия. Списъкът с рилпивирин-резистентносвързани мутации, изложен в точка 5.1, трябва да служи единствено като насока при употребата на EDURANT в популацията на нелекувани досега пациенти.

В сборния анализ на данните за ефикасност от проучванията фаза 3 TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE) при възрастни в продължение на 96 седмици пациентите, лекувани с рилпивирин, с изходен вирусен товар $> 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml са изложени на по-голям риск от вирусологичен неуспех (18,2% с рилпивирин спрямо 7,9% с ефавиренц) в сравнение с тези с изходен вирусен товар $\leq 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml (5,7% с рилпивирин спрямо 3,6% с ефавиренц). По-голям риск от вирусологичен неуспех, при пациентите в рамото на рилпивирин, се наблюдава през първите 48 седмици от тези проучвания, (вж. точка 5.1). Пациенти с изходен вирусен товар $> 100\,000$ HIV-1 РНК копия/ml, които са имали вирусологичен неуспех, демонстрират по-висока степен на резистентност към класа на нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) в резултат на лечението. Повече пациенти с вирусологичен неуспех при употребата на рилпивирин, отколкото тези с вирусологичен неуспех при употребата на ефавиренц, са развили ламивудин/емтрицитабин-свързана резистентност (вж. точка 5.1).

Резултатите при юноши и педиатрични пациенти в клиничното изпитване TMC278-C213 като цяло са в съответствие с тези данни. Не е наблюдаван вирусологичен неуспех в клиничното изпитване TMC278HTX2002 (за подробности вж. точка 5.1).

Само пациентите, за които се счита, че ще се придържат добре към схемата на лечение с антиретровирусни средства трябва да се лекуват с рилпивирин, тъй като недоброто спазване на лечението може да доведе до развитие на резистентност и загуба на бъдещи възможности за лечение.

Както и при останалите антиретровирусни лекарствени продукти, употребата на рилпивирин трябва да се ръководи от тестовете за резистентност (вж. точка 5.1).

Сърдечносъдова система

При дози, надвишаващи терапевтичната (75 и 300 mg веднъж дневно), употребата на рилпивирин се свързва с удължаване на QTc интервала на електрокардиограмата (ЕКГ) (вж. точки 4.5, 4.8 и 5.2). EDURANT в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно не се свързва с клинично значим ефект върху QTc интервала. EDURANT трябва да се прилага с внимание, когато се употребява едновременно с лекарствени продукти с установен риск от поява на Torsade de Pointes.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на CART може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която може да доведе до сериозни клинични състояния или до влошаване на симптомите. Тези реакции обикновено се наблюдават в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Примери за това са цитомегаловирусният ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и *Pneumocystis jiroveci* пневмония. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.8).

Бременност

EDURANT трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск. По време на бременност са наблюдавани по-ниски експозиции на рилпивирин, когато е приеман рилпивирин 25 mg веднъж дневно. В проучванията фаза 3 по-ниска експозиция на рилпивирин, подобна на наблюдаваната по време на бременност, се свързва с повишен риск от вирусологичен неуспех, поради това вирусният товар трябва да се проследява внимателно (вж. точки 4.6, 5.1 и 5.2). Алтернативно, трябва да се помисли за преминаване към друга схема на антиретровирусна терапия.

Важна информация относно някои от съставките на EDURANT

EDURANT съдържа лактоза. Този лекарствен продукт не трябва да се приема от пациенти с редки наследствени заболявания на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на рилпивирин

Рилпивирин се метаболизира основно от цитохром P450 (CYP)3A. Лекарствените продукти, които индуцират или инхибират CYP3A, могат да повлияят клирънса на рилпивирин (вж. точка 5.2). При едновременно приложение на рилпивирин и лекарствени продукти, които индуцират CYP3A, се наблюдава намаляване на плазмените концентрации на рилпивирин, което може да намали терапевтичния ефект на рилпивирин.

При едновременно приложение на рилпивирин и лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на рилпивирин.

Едновременното приложение на рилпивирин и лекарствени продукти, които повишават стомашното рН, може да доведе до намалени плазмени концентрации на рилпивирин, което може потенциално да намали терапевтичния ефект на EDURANT.

Лекарствени продукти, които се повлияват от приложението на рилпивирин

Рилпивирин в препоръчителната доза няма клинично значим ефект върху експозицията на лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP ензимите.

Рилпивирин инхибира Р-гликопротеина *in vitro* (IC₅₀ е 9,2 μM). В клинично проучване рилпивирин не повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин. Въпреки това, не може да бъде напълно изключено, че рилпивирин може да повиши експозицията на други лекарства, транспортирани от Р-гликопротеина, които са по-чувствителни към инхибиране на чревния Р-гликопротеин, като например дабигатран етексилат.

Рилпивирин е *in vitro* инхибитор на транспортера МАТЕ-2К с IC₅₀ от < 2,7 nM. Клиничните последици от тази находка са понастоящем неизвестни.

Установените и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти са изложени в Таблица 2.

Таблица на взаимодействията

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Взаимодействията между рилпивирин и едновременно прилагани лекарствени продукти са представени в Таблица 2 (повишаването е посочено с „↑”, понижаването – с „↓”, без промяна – с „↔”, неприложимо – с „NA” и доверителният интервал с – „CI”).

Таблица 2: ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременно приложение
ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА		
Антиретровирусни средства		
HIV NRTIs/N[t]RTIs		
Диданозин*# 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC ↑ 12% диданозин C _{min} NA диданозин C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата. Диданозин трябва да се приема най-малко 2 часа преди или най-малко 4 часа след приложението на рилпивирин.
Тенофовир дизопроксил*# 245 mg веднъж дневно	тенофовир AUC ↑ 23% тенофовир C _{min} ↑ 24% тенофовир C _{max} ↑ 19% рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Други NRTI (абакавир, емтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин)	Не е проучено. Не се очакват клинично значими взаимодействия от типа "лекарство-лекарство".	Не се изисква коригиране на дозата.
HIV NNRTI		
NNRTI (делавидрин, ефавиренц, етравирин, невирапин)	Не е проучено.	Не се препоръчва едновременното приложение на рилпивирин с други NNRTI.

<i>HIV PI – с едновременно приложение на ниска доза ритонавир</i>		
Дарунавир/ритонавир*# 800/100 mg веднъж дневно	дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 11% дарунавир C _{max} ↔ рилпивири AUC ↑ 130% рилпивири C _{min} ↑ 178% рилпивири C _{max} ↑ 79% (инхибиране на CYP3A ензимите)	Едновременното приложение на рилпивири с усилени с ритонавир протеазни инхибитори (PI) води до повишаване на плазмените концентрации на рилпивири, но не се изисква коригиране на дозата.
Лопинавир/ритонавир (мека желатинова капсула)*# 400/100 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↔ лопинавир C _{min} ↓ 11% лопинавир C _{max} ↔ рилпивири AUC ↑ 52% рилпивири C _{min} ↑ 74% рилпивири C _{max} ↑ 29% (инхибиране на CYP3A ензимите)	
Други потенцирани протеазни инхибитори (PI) (атазанавир/ритонавир, фозампренавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир)	Не е проучено.	
<i>HIV PI – без едновременно приложение на ниска доза ритонавир</i>		
Непотенцирани PI (атазанавир, фозампренавир, индинавир, нелфинавир)	Не е проучено. Очаква се повишена експозиция на рилпивири. (инхибиране на CYP3A ензимите)	Не се изисква коригиране на дозата.
<i>CCR5 антагонисти</i>		
Маравирок	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се изисква коригиране на дозата.
<i>HIV Инхибитори на трансфера на интегратната верига</i>		
Ралтегравир*	ралтегравир AUC ↑ 9% ралтегравир C _{min} ↑ 27% ралтегравир C _{max} ↑ 10% рилпивири AUC ↔ рилпивири C _{min} ↔ рилпивири C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Други антивирусни средства		
Рибавирин	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се изисква коригиране на дозата.
Симепревир*	симепревир AUC ↔ симепревир C _{min} ↔ симепревир C _{max} ↑ 10% рилпивири AUC ↔ рилпивири C _{min} ↑ 25% рилпивири C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
ДРУГИ СРЕДСТВА		
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивири. (индуциране на CYP3A ензимите)	Рилпивири не трябва да се прилага в комбинация с тези антиконвулсанти, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивири (вж. точка 4.3).

ПРОТИВОГЪБИЧНИ АЗОЛИ		
Кетоконазол*# 400 mg веднъж дневно	кетоконазол AUC ↓ 24% кетоконазол C _{min} ↓ 66% кетоконазол C _{max} ↔ (индуциране на CYP3A, дължащо се на високи дози рилпивири в проучването) рилпивири AUC ↑ 49% рилпивири C _{min} ↑ 76% рилпивири C _{max} ↑ 30% (инхибиране на CYP3A ензимите)	Когато рилпивири се прилага в препоръчителна доза от 25 mg веднъж дневно, едновременно с кетоконазол, не се изисква коригиране на дозата.
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Не е проучено. Едновременната употреба на EDURANT с противогъбични азоли може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на рилпивири. (инхибиране на CYP3A ензимите)	Не се изисква коригиране на дозата.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин*# 600 mg веднъж дневно	рифампицин AUC ↔ рифампицин C _{min} NA рифампицин C _{max} ↔ 25-дезацетил-рифампицин AUC ↓ 9% 25-дезацетил-рифампицин C _{min} NA 25-дезацетил-рифампицин C _{max} ↔ рилпивири AUC ↓ 80% рилпивири C _{min} ↓ 89% рилпивири C _{max} ↓ 69% (индуциране на CYP3A ензимите)	Рилпивири не трябва да се прилага в комбинация с рифампицин, тъй като едновременното приложение има вероятност да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивири (вж. точка 4.3).
Рифапентин	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивири. (индуциране на CYP3A ензимите)	Рилпивири не трябва да се прилага в комбинация с рифапентин, тъй като едновременното приложение има вероятност да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивири (вж. точка 4.3).
МАКРОЛИДНИ АНТИБИОТИЦИ		
Кларитромицин Еритромицин	Не е проучено. Очаква се повишена експозиция на рилпивири. (инхибиране на CYP3A ензимите)	Когато е възможно, трябва да се обсъдят алтернативи като азитромицин.
ГЛЮКОКОРТИКОИДИ		
Дексаметазон (системен, с изключение на използване на единична доза)	Не е проучено. Очакват се дозозависими понижения в плазмените концентрации на рилпивири. (индуциране на CYP3A ензимите)	Рилпивири не трябва да се прилага в комбинация със системен дексаметазон (освен като единична доза), тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивири (вж. точка 4.3). Трябва да се обмислят алтернативи, най-вече за дългосрочно приложение.

ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Омепразол*# 20 mg веднъж дневно	омепразол AUC ↓ 14% омепразол C _{min} NA омепразол C _{max} ↓ 14% рилпивирир AUC ↓ 40% рилпивирир C _{min} ↓ 33% рилпивирир C _{max} ↓ 40% (намалена абсорбция в резултат на повишаването на рН в стомаха)	Рилпивирир не трябва да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа, тъй като има вероятност едновременното приложение да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивирир (вж. точка 4.3).
Лансопризол Рабеппризол Пантопризол Езомеппризол	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирир. (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН)	
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Фамотидин*# 40 mg единична доза, приложена 12 часа преди рилпивирир	рилпивирир AUC ↓ 9% рилпивирир C _{min} NA рилпивирир C _{max} ↔	Комбинацията на рилпивирир с H ₂ -рецепторни антагонисти трябва да се прилага с особено внимание. Трябва да се използват само H ₂ -рецепторни антагонисти, които могат да се прилагат веднъж дневно. Трябва да се използва стриктна схема на прилагане с прием на H ₂ -рецепторни антагонисти поне 12 часа преди или 4 часа след рилпивирир.
Фамотидин*# 40 mg еднократна доза, приложена 2 часа преди рилпивирир	рилпивирир AUC ↓ 76% рилпивирир C _{min} NA рилпивирир C _{max} ↓ 85% (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН)	
Фамотидин*# 40 mg единична доза, приложена 4 часа след рилпивирир	рилпивирир AUC ↑ 13% рилпивирир C _{min} NA рилпивирир C _{max} ↑ 21%	
Циметидин Низатидин Ранитидин	Не е проучено. (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН)	
АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА		
Антиацидни средства (напр. алуминиев или магнезиев хидроксид, калциев карбонат)	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирир. (намалена абсорбция в резултат на повишаване на стомашното рН)	Комбинацията на рилпивирир с антиацидни средства трябва да се прилага с особено внимание. Антиацидните средства трябва да се прилагат поне 2 часа преди или 4 часа след приема на рилпивирир.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон* 60-100 mg веднъж дневно, индивидуализирана доза	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C _{min} ↓ 22% R(-) метадон C _{max} ↓ 14% рилпивирир AUC ↔* рилпивирир C _{min} ↔* рилпивирир C _{max} ↔* * на базата на исторически контроли	При започване на едновременно приложение на метадон с рилпивирир не се изисква коригиране на дозата. Въпреки това се препоръчва клинично наблюдение, тъй като при някои пациенти може да се наложи коригиране на поддържащата терапия с метадон.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Дигоксин*	дигоксин AUC ↔ дигоксин C _{min} NA дигоксин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.

АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран етексилат	Не е проучено. Не може да се изключи риск от повишаване на плазмените концентрации на дабигатран. (инхибиране на интестиналния P-gp)	Комбинацията на рилпивирин с дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание.
АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
Метформин* 850 mg единична доза	метформин AUC ↔ метформин C _{min} NA метформин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин. (индуциране на CYP3A ензимите)	Рилпивирин не трябва да се прилага в комбинация с продукти, съдържащи жълт кантарион, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на рилпивирин (вж. точка 4.3).
АНАЛГЕТИЦИ		
Парацетамол*# 500 mg еднократна доза	парацетамол AUC ↔ парацетамол C _{min} NA парацетамол C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↑ 26% рилпивирин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол* 0,035 mg веднъж дневно Норетиндрон* 1 mg веднъж дневно	етинилестрадиол AUC ↔ етинилестрадиол C _{min} ↔ етинилестрадиол C _{max} ↑ 17% норетиндрон AUC ↔ норетиндрон C _{min} ↔ норетиндрон C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔* рилпивирин C _{min} ↔* рилпивирин C _{max} ↔* * на базата на исторически контроли	Не се изисква коригиране на дозата.
ИНХИБИТОРИ НА HMG CO-A РЕДУКТАЗАТА		
Аторвастатин*# 40 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↔ аторвастатин C _{min} ↓ 15% аторвастатин C _{max} ↑ 35% рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↓ 9%	Не се изисква коригиране на дозата.
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
Силденафил*# 50 mg единична доза	силденафил AUC ↔ силденафил C _{min} NA силденафил C _{max} ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C _{min} ↔ рилпивирин C _{max} ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Варденафил Тадалафил	Не е проучено.	Не се изисква коригиране на дозата.

* Взаимодействието между рилпивирин и лекарствения продукт е оценено в клинично проучване. Всички други посочени взаимодействия от типа "лекарство-лекарство" са очаквани.

Това проучване за лекарствени взаимодействия е проведено с доза, по-висока от препоръчителната за рилпивирин, като е оценен максималният ефект върху едновременно приложения лекарствен продукт. Препоръката за дозиране е приложима за препоръчителната доза рилпивирин от 25 mg веднъж дневно.

† Това проучване за лекарствени взаимодействия е проведено с доза, по-висока от препоръчителната за рилпивирин.

Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала

Данните за потенциала за фармакодинамично взаимодействие между рилпивирин и лекарствени продукти, удължаващи QTc интервала на ЕКГ, са ограничени. В проучване, проведено със здрави доброволци, се наблюдава удължаване на QTc интервала на ЕКГ при дози рилпивирин, надвишаващи терапевтичната (75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно) (вж. точка 5.1). EDURANT трябва да се прилага с повишено внимание, при едновременна употреба с лекарствен продукт с установен риск от поява на Torsade de Pointes.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на рилпивирин (вж. точки 4.4, 5.1 и 5.2). По време на бременност е наблюдавана по-ниска експозиция на рилпивирин, поради това вирусният товар трябва да се проследява внимателно.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Употребата на рилпивирин може да се обмисли по време на бременност, ако е необходимо.

Кърмене

Не е известно дали рилпивирин се екскретира в кърмата. Рилпивирин се екскретира в млякото на плъхове. Поради възможността за нежелани реакции при кърмачетата, майките трябва да се инструктират да не кърмят, ако приемат рилпивирин.

За да се избегне предаването на HIV на кърмачетата, се препоръчва заразените с HIV жени да не кърмят децата си.

Фертилитет

Няма налични данни за ефекта на рилпивирин върху фертилитета при човека. Проучванията при животни не показват клинично значими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

EDURANT не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, приемащи EDURANT, обаче се съобщава за умора, замаяност и сънливост, които трябва да се имат предвид при оценяването на способността на пациентите за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

По време на програмата за клинично разработване (1368 пациенти в контролираните проучвания фаза 3 TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE)) 55,7% от участниците са получили най-малко една нежелана лекарствена реакция (вж. точка 5.1). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) ($\geq 2\%$), които са най-малко с умерен интензитет, са депресия (4,1%), главоболие (3,5%), безсъние (3,5%), обрив (2,3%) и коремна болка (2,0%). Най-честите сериозни НЛР, свързани с лечението, се съобщават при 7 (1,0%) от пациентите, получаващи рилпивирин. Средната продължителност на експозицията за пациентите в рамото на рилпивирин и в това на ефавиренц е съответно 104,3 и 104,1 седмици. Повечето нежелани лекарствени реакции настъпват през първите 48 седмици от лечението.

Избрани клинични лабораторни отклонения, изискващи незабавна лекарска намеса, появили се по време на лечението (степен 3 или 4) и считани за НЛР, за които се съобщава при пациенти, лекувани с EDURANT, са повишена панкреатична амилаза (3,8%), повишена AST (2,3%), повишена ALT (1,6%), повишен LDL холестерол (на гладно 1,5%), намален брой бели кръвни клетки (1,2%), повишена липаза (0,9%), повишен билирубин (0,7%), повишени триглицериди (на гладно 0,6%), понижен хемоглобин (0,1%), намален брой тромбоцити (0,1%) и повишен общ холестерол (на гладно 0,1%).

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

НЛР, които се съобщават при възрастни пациенти, лекувани с рилпивириин, са обобщени в Таблица 3. НЛР са изброени по системо-органен клас и честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). При всяко групиране по честота НЛР са представени в низходящ ред.

Таблица 3: НЛР, за които се съобщава при нелекувани с антиретровирусни средства възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1 и лекувани с Рилпивириин (сборни данни от анализа на седмица 96 фаза 3 от проучвания ECHO и THRIVE) N=686		
Системо-органен клас	Категория по честота	НЛР (Рилпивириин + BR)
Нарушения на кръвта и лимфната система	чести	намален брой бели кръвни клетки понижен хемоглобин намален брой тромбоцити
Нарушения на имунната система	нечести	синдром на имунна реактивация
Нарушения на метаболизма и храненето	много чести	повишен общ холестерол (на гладно) повишен LDL холестерол (на гладно)
	чести	намален апетит повишени триглицериди (на гладно)
Психични нарушения	много чести	безсъние
	чести	патологични сънища депресия нарушения на съня потиснато настроение
Нарушения на нервната система	много чести	главоболие замаяност
	чести	сънливост
Стомашно-чревни нарушения	много чести	гадене повишена панкреатична амилаза
	чести	болки в корема повръщане повишена липаза коремна дискомфорт сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	много чести	повишени трансаминази
	чести	повишен билирубин
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	умора

BR=основна схема на лечение

N=брой пациенти

Лабораторни отклонения

При анализа на седмица 96 във фаза 3 на проучванията ECHO и THRIVE в рамото на рилпивириин, средната промяна спрямо изходното ниво на общия холестерол (на гладно) е 5 mg/dl, на HDL холестерола (на гладно) 4 mg/dl, на LDL холестерола (на гладно) 1 mg/dl и на триглицеридите (на гладно) -7 mg/dl.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация (от 12 до по-малко от 18 години)

TMC278-C213 Кохорта 1

Оценката за безопасност е базирана на анализ на седмица 48 в проучване TMC278-C213 Кохорта 1, открито проучване фаза 2 с едно рамо, в което 36 нелекувани досега пациенти в юношеска възраст, с HIV-инфекция, с тегло най-малко 32 kg, получават рилпивириин (25 mg веднъж дневно) в комбинация с други антиретровирусни средства (вж. точка 5.1). Средната продължителност на експозицията на пациентите е 63,5 седмици. Няма пациенти, които са прекъснали лечението поради нежелани лекарствени реакции. Не са установени нови нежелани лекарствени реакции в сравнение с тези, които са наблюдавани при възрастни.

Повечето нежелани лекарствени реакции са от степен 1 или 2. Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщени в Проучване TMC278-C213 Кохорта 1 (всички степени, по-големи или равни на 10%), са главоболие (19,4%), депресия (19,4%), сънливост (13,9%) и гадене (11,1%). Не се съобщава за отклонения от степен 3-4 в лабораторните показатели при ASAT/ALAT или нежелани лекарствени реакции свързани с повишени нива на трансaminaзите от степен 3-4.

Не са установени нови съображения относно безопасността при анализ на седмица 240 на проучването TMC278-C213 Кохорта 1 при юноши.

Педиатрична популация (на възраст от 2 до под 12 години)

TMC278-C213 Кохорта 2

Кохорта 2 на откритото изпитване фаза 2 TMC278-C213 с едно рамо е предназначена за оценка на безопасността на коригираните по тегло дози рилпивириин - 12,5, 15 и 25 mg веднъж дневно при нелекувани с антиретровирусно лечение пациенти с HIV-1 (на възраст от 6 до под 12 години и с тегло най-малко 17 kg) (вж. точка 5.1). Медианата на продължителност на експозицията при пациентите в анализа на седмица 48 (включително удължаването след седмица 48) е 69,5 (диапазон от 35 до 218) седмици.

Всички НЛР са леки или умерени по степен на тежест. НЛР, съобщени при най-малко 2 участника, независимо от тяхната тежест, са: намален апетит (3/18; 16,7%), повръщане (2/18; 11,1%), повишена ALT (2/18; 11,1%), повишена AST (2/18; 11,1%) и обрив (2/18; 11,1%). Няма пациенти, които са преустановили лечението поради НЛР. Не са установени нови НЛР в сравнение с тези, наблюдавани при възрастните.

TMC278HTX2002

Откритото проучване фаза 2 TMC278HTX2002 с едно рамо е предназначено за оценка на безопасността на рилпивириин в коригирани по теглото дози от 12,5, 15 и 25 mg веднъж дневно при вирусологично потиснати пациенти, инфектирани с HIV-1 (на възраст от 2 до под 12 години и с тегло най-малко 10 kg) (вж. точка 5.1). Медианата на продължителност на експозицията при пациентите в анализа на седмица 48 е 48,4 (диапазон 47 до 52) седмици.

Всички НЛР са леки или умерени по степен на тежест. НЛР, съобщени при поне 2 участника, независимо от тяхната тежест, са: повръщане (4/26; 15,4%), болки в корема (3/26; 11,5%), гадене (2/26; 7,7%), повишена ALT (3/26; 11,5%), повишена AST (2/26; 7,7%) и намален апетит

(2/26; 7,7%). Няма пациенти, които са преустановили лечението поради НЛР. Не са установени нови НЛР в сравнение с тези, наблюдавани при възрастните.

Безопасността и ефикасността на рилпивирин при деца под 2 години или с тегло под 14 kg не са установени.

Други специални популации

Пациенти, коинфектирани с вирус на хепатит В и/или хепатит С

При пациенти, коинфектирани с вирус на хепатит В или С и лекувани с рилпивирин, случаите на повишени стойности на чернодробните ензими са повече, отколкото при пациенти, лекувани с рилпивирин, които не са коинфектирани. Същото се наблюдава и в рамките на ефавиренц. Фармакокинетичната експозиция на рилпивирин при коинфектирани пациенти е сравнима с тази при пациенти без коинфекция.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране с EDURANT. Данните за предозиране с рилпивирин при хора са ограничени. Симптомите на предозиране може да включват главоболие, гадене, замаяване и/или патологични сънища. Лечението при предозиране на рилпивирин включва общи поддържащи мерки, в това число мониториране на жизнените показатели и ЕКГ (QT интервал), както и следене на клиничния статус на пациента. Необходимо е предприемането на допълнителни мерки в зависимост от клиничната картина или съгласно препоръките на националния център по отравяния, ако са налични. Тъй като рилпивирин се свързва във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е диализата да доведе до значително отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AG05.

Механизъм на действие

Рилпивирин е диарилпиримидинов NNRTI на HIV-1. Действието на рилпивирин е медирано от неконкурентното инхибиране на обратната транскриптаза (RT) на HIV-1. Рилпивирин не инхибира човешките клетъчни ДНК полимерази α , β и γ .

Антивирусна активност *in vitro*

Рилпивирин демонстрира активност срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1 при остро инфектирана Т-клетъчна линия със средна EC₅₀ стойност за HIV-1/ПВ 0,73 nM (0,27 ng/ml). Въпреки че рилпивирин показва ограничена *in vitro* активност срещу HIV-2 със средни

EC₅₀ стойности, вариращи между 2 510 и 10 830 nM (920 и 3 970 ng/ml), при липсата на клинични данни не се препоръчва лечение на HIV-2 инфекция с рилпивирин.

Рилпивирин също така демонстрира антивирусна активност срещу широк панел от HIV-1 група М (подтип А, В, С, D, F, G, H) първични изолати с EC₅₀ стойности, вариращи от 0,07 до 1,01 nM (0,03 до 0,37 ng/ml) и група О първични изолати с EC₅₀ стойности, вариращи от 2,88 до 8,45 nM (1,06 до 3,10 ng/ml).

Резистентност

В клетъчна култура

Селектирането на щамове, резистентни към рилпивирин, в клетъчна култура започва от див тип HIV-1 с различен произход и подтипове, както и NNRTI-резистентен HIV-1. Най-често наблюдаваните резистентносвързани мутации, които възникват, са L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I.

Резистентността към рилпивирин е определена като кратна промяна на стойността на EC₅₀ (FC) над биологичната прагова стойност (BCO) в анализа.

При нелекувани досега възрастни пациенти

При анализа на резистентността е използвана по-широка дефиниция за вирусологичен неуспех, в сравнение с първичния анализ за ефикасност. В сборния анализ на данните за резистентност на седмица 48 от фаза 3 проучванията, при 62 (от общо 72) случаи на вирусологичен неуспех в рамките на рилпивирин има данни за резистентност на изходно ниво и към момента на неуспеха. При този анализ резистентносвързаните мутации (PCM), свързани с резистентността към NNRTI, които се развиват при поне 2 вирусологични неуспеха на рилпивирин, са: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. В проучванията наличието на мутации V90I и V189I на изходно ниво не повлиява отговора. Замяната E138K се появява най-често по време на лечение с рилпивирин, обикновено в комбинация със замяна M184I. В анализа на седмица 48, 31 от 62 вирусологични неуспеха на рилпивирин имат едновременно NNRTI и NRTI PCM; 17 от тези 31 имат комбинация от E138K и M184I. Най-честите мутации са едни и същи в анализите на седмица 48 и седмица 96.

В сборен анализ на резистентността на седмица 96, през вторите 48 седмици е наблюдавана пониска честота на вирусологичен неуспех, в сравнение с първите 48 седмици от лечението. В анализа от седмица 48 до седмица 96, са настъпили допълнително 24 (3,5%) и 14 (2,1%) вирусологични неуспеха в рамките на рилпивирин и респективно в рамките на ефавиренц. От тези вирусологични неуспехи съответно 9 от 24 и 4 от 14 са при пациенти с изходен вирусен товар < 100 000 копия/ml.

При нелекувани досега педиатрични участници на възраст от 12 до под 18 години

При анализ на резистентността на седмица 240 в TMC278-C213 Кохорта 1 резистентносвързани мутации (PCM) към рилпивирин са наблюдавани при 46,7% (7/15) от участниците с вирусологичен неуспех и генотипни данни след изходно ниво. Всички участници с PCM към рилпивирин са имали също и най-малко 1 NRTI PCM, настъпила в хода на лечението, в последната времева точка след изходното ниво с генотипни данни.

При нелекувани досега педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 12 години

При окончателния анализ на резистентността в TMC278-C213 Кохорта 2 PCM към рилпивирин са наблюдавани при 83,3% (5/6) от участниците с генотипни данни след изходното ниво. От тях 2/6 са настъпили през първите 48 седмици, а 4 участници с PCM към рилпивирин са имали и поне 1 PCM към NRTI в последната времева точка с генотипни данни след изходното ниво.

При вирусологично потиснати педиатрични участници на възраст от 2 до под 12 години

В изпитването TMC278HTX2002 няма участници с вирусологичен неуспех и не е наблюдавана резистентност, възникнала в хода на лечението.

Предвид всички налични *in vitro* и *in vivo* данни при нелекувани досега пациенти следните резистентносвързани мутации, когато съществуват на изходно ниво, могат да повлияят действието на рилпивирин: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I и M230L. Тези рилпивирин-резистентносвързани мутации трябва да служат единствено като насока при употребата на EDURANT в популацията на нелекуваните досега пациенти. Тези рилпивирин-резистентносвързани мутации са извлечени от *in vivo* данни само за нелекувани досега пациенти и затова не може да се използват, за да се предвиди активността на рилпивирин при пациенти с вирусологичен неуспех на антиретровирусно лечение.

Както при други антиретровирусни лекарствени продукти, приложението на EDURANT трябва да се ръководи от резултатите от теста за резистентност.

Кръстосана резистентност

Вирус със специфични NNRTI мутации

В панел от 67 HIV-1 рекомбинантни лабораторни щамове с една резистентносвързана мутация в обратната транскриптаза на позиции, свързани с резистентността към NNRTI, който включва най-често срещаните K103N и Y181C, рилпивирин демонстрира антивирусна активност срещу 64 (96%) от тези щамове. Единичните резистентносвързани мутации, свързани със загубата на чувствителност към рилпивирин са: K101P, Y181I и Y181V. Заместването K103N, само по себе си, не води до намалена чувствителност към рилпивирин, но комбинацията от K103N и L100I води до 7-кратно намаление на чувствителността към рилпивирин.

Рекомбинантни клинични изолати

Рилпивирин запазва чувствителността си ($FC \leq BCO$) към 62% от 4 786 HIV-1 рекомбинантни клинични изолата, резистентни към ефавиренц и/или невирапин.

Нелекувани досега HIV-1 инфектирани възрастни пациенти

В сборният анализ за резистентност на данните на седмица 96 от фаза 3 проучванията (ECHO и THRIVE) 42 от 86 пациенти с вирусологичен неуспех при употребата на рилпивирин показват развита по време на лечението резистентност към рилпивирин (генотипен анализ). При тези пациенти е забелязана фенотипна кръстосана резистентност към други NNRTI, както следва: етравирин 32/42 ефавиренц 30/42 и невирапин 16/42. При пациенти с изходен вирусен товар $\leq 100\,000$ копия/ml, 9 от 27 пациенти с вирусологичен неуспех на рилпивирин показват развита по време на лечението резистентност към рилпивирин (генотипен анализ) със следната честота на фенотипна кръстосана резистентност: етравирин 4/9, ефавиренц 3/9 и невирапин 1/9.

Ефекти върху електрокардиограмата

Ефектът на рилпивирин в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно върху QTcF интервала е оценен в рандомизирано, плацебо- и активно- (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно) контролирано, кръстосано проучване при 60 здрави възрастни, с 13 измервания в рамките на 24 часа в стационарно състояние. EDURANT в препоръчителната доза от 25 mg веднъж дневно не се свързва с клинично значим ефект върху QTc интервала.

При проучването на дози рилпивирин, надвишаващи терапевтичната, 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно при здрави възрастни, максималните средни, съпоставени по време (горна граница на 95% доверителен интервал) разлики в QTcF интервала, в сравнение с плацебо, след корекция спрямо изходните стойности, са съответно 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) ms. Приложението на рилпивирин 75 mg веднъж дневно и 300 mg веднъж дневно в стационарно състояние води до средна C_{max} , която съответно е 2,6 пъти и 6,7 пъти по-висока от средната C_{max} в стационарно състояние, наблюдавана при препоръчителната веднъж дневно доза от 25 mg рилпивирин.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастна популация

Нелекувани досега възрастни участници

Доказателствата за ефикасността на рилпивирин са базирани на анализа на 96-седмични данни от 2 рандомизирани, двойнослепи, активно-контролирани, фаза 3 проучвания TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE). Проучванията са с идентичен дизайн, с изключение на основната схема на лечение (BR). В анализ за ефикасност на седмица 96 е оценен процентът на вирусологичен отговор [потвърден неустановим вирусен товар (< 50 HIV-1 РНК копия/ml)] при пациенти, приемащи рилпивирин 25 mg веднъж дневно в допълнение към BR, в сравнение с пациенти, приемащи ефавиренц 600 mg веднъж дневно в допълнение към основната схема. И в двете проучвания се наблюдава сходна ефикасност на рилпивирин, която е не по-малка от тази на ефавиренц.

В проучванията са включени HIV-1 инфектирани, нелекувани с антиретровирусни средства пациенти с плазмена HIV-1 РНК $\geq 5\,000$ копия/ml, на които е направен скрининг за чувствителност към N(t)RTI и за отсъствие на специфични NNRTI-резистентносвързани мутации. В проучването ECHO основната схема е фиксирана на N(t)RTI, тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин. В проучването THRIVE основната схема се състои от 2 N(t)RTI по избор на изследователя: тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин или зидовудин + ламивудин или абакавир + ламивудин. В проучването ECHO рандомизацията е извършена посредством скрининг на вирусния товар, а в THRIVE – посредством скрининг на вирусния товар и по основната схема, съдържаща N(t)RTI.

Този анализ включва 690 пациенти в ECHO и 678 пациенти в THRIVE, които са завършили или 96-седмичното лечение или са го прекратили преждевременно.

В сборният анализ за ECHO и THRIVE демографските и изходните характеристики са разпределени по равно между рамото на рилпивирин и това на ефавиренц. В таблица 4 са представени избрани изходни характеристики на заболяването на пациентите в рамената на рилпивирин и ефавиренц.

Таблица 4: Изходни характеристики на заболяването на HIV-инфектирани и нелекувани с антиретровирусни средства пациенти в проучванията ECHO и THRIVE (сборен анализ)		
	Сборни данни от проучване ECHO и проучване THRIVE	
	Рилпивирин + BR N=686	Ефавиренц + BR N=682
Изходни характеристики на заболяването		
Медиана на изходна плазмена HIV-1 РНК (диапазон), log ₁₀ копия/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Медиана на изходен CD4+ клетъчен брой (диапазон), x 10 ⁶ клетки/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Процент на пациентите с: коинфекция с хепатит В/С вирус	7,3%	9,5%
Процент на пациентите на следните основни схеми:		
тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин	80,2%	80,1%
зидовудин + ламивудин	14,7%	15,1%
абакавир + ламивудин	5,1%	4,8%

BR=основна схема на лечение

В таблица 5 по-долу са представени резултатите за ефикасност на седмица 48 и на седмица 96 за пациенти, лекувани с рилпивирин и пациенти, лекувани с ефавиренц, от сборните данни от проучванията ECHO и THRIVE. Степента на повлияване (потвърден неоткриваем вирусен

товар < 50 HIV-1 РНК копия/ml) на 96-тата седмица е сравнима между рамото на рилпивирин и рамото на ефавиренц. Честотата на вирусологичен неуспех на 96-тата седмица в рамото на рилпивирин е по-висока, отколкото в рамото на ефавиренц, но повечето вирусологични неуспехи настъпват в рамките на първите 48 седмици от лечението. Прекратяване на лечението поради нежелани реакции на седмица 96 е по-често в рамото на ефавиренц, отколкото в рамото на рилпивирин. Повечето от тези прекратявания настъпват през първите 48 седмици от лечението.

Таблица 5: Вирусологичен резултат при възрастни участници в проучване ECHO и проучване THRIVE						
(сборни данни на седмица 48 (първичен) и на седмица 96 анализ; ITT-TLOVR*)						
	Резултати от анализа на 48 седмица			Резултати от анализа на 96 седмица		
	Рилпивирин + BR N=686	Ефавиренц + BR N=682	Наблюдавана разлика (95% CI)[±]	Рилпивирин + BR N=686	Ефавиренц + BR N=682	Наблюдавана разлика (95% CI)[±]
Отговор (потвърден) (< 50 HIV-1 РНК копия/ml) ^{§#}	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Без отговор						
Вирусологичен неуспех[†]						
Общо	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100 000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Смърт	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Прекъснато участие поради нежелано събитие (НС)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Прекъснато участие поради причина, различна от НС [‡]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Отговор по подкатегории						
По основни NRTI						
Тенофовир/емтрицитабин	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)
Зидовудин/ламивудин	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)
Абакавир/ламивудин	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)
По изходен вирусен товар (копия/ml)						
≤ 100 000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100 000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
По изходен брой на CD4 (× 10⁶ клетки/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)

≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)
-------	--------------------	--------------------	---------------------	--------------------	--------------------	---------------------

BR=основна схема на лечение; CI=доверителен интервал; N=брой участници в група на лечение; ND=не е определено

* Intent-to-treat време до загуба на вирусологичен отговор

± На базата на нормално приближение

§ Пациенти, постигнали вирусологичен отговор (два последователни вирусни товара < 50 копия/ml), който се е запазил през седмица 48/96.

Очаквана разлика в процентите на отговор (95% доверителен интервал) при анализ на седмица 48: 1,6% (-2,2%; 5,3%) и при анализ на седмица 96: -0,4% (-4,6%; 3,8%); обща р-стойност < 0,0001 (не по-малка ефикасност при граница 12%) от логистичния регресионен модел, включително фактори за рандомизация и проучване.

† Вирусологичен неуспех в сборен анализ за ефикасност: включва пациенти с ребаунд (потвърден вирусен товар ≥ 50 копия/ml след предшестваш отговор на лечението) или такива, които никога не са имали супресия (без потвърден вирусен товар < 50 копия/ml, продължаващи или прекратили участие поради липса или загуба на ефикасност).

¶ напр. изгубен за проследяване, неспазване на изискванията, оттегляне на съгласието.

В сборния анализ на проучванията ECHO и THRIVE на седмица 96, средната промяна спрямо изходното ниво на броя на CD4+ клетките е +228 × 10⁶ клетки/l в рамото на рилпивирин и +219 × 10⁶ клетки/l в рамото на ефавиренц [очаквана разлика в лечението (95% доверителен интервал): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Резултатите за резистентност от сборен анализ за резистентност на седмица 96, при пациенти с вирусологичен неуспех, дефиниран в протокола, и сдвоени генотипове (изходно ниво и неуспех) са посочени в Таблица 6.

Таблица 6: Резултати за резистентност по основни NRTI (сборни данни от анализа за резистентност на седмица 96 от проучванията ECHO и THRIVE)				
	тенофовир/ емтрицитабин	зидовидун/ ламивудин	абакавир/ ламивудин	Всички*
Лекувани с рилпивирин				
Резистентност [#] към емтрицитабин/ламивудин % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Резистентност към рилпивирин % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Лекувани с ефавиренц				
Резистентност към емтрицитабин/ламивудин % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Резистентност към ефавиренц % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Броят на пациентите с вирусологичен неуспех и сдвоени генотипове (изходно ниво и неуспех) са 71, 11 и 4 за рилпивирин и 30, 10 и 2 за ефавиренц съответно за режимите на лечение с тенофовир/емтрицитабин, зидовидун, ламивудин и абакавир/ламивудин.

Резистентност се дефинира като възникване на всяка резистентносвързана мутация при неуспех.

При пациентите с неуспех на терапията с рилпивирин и такива, развили резистентност към рилпивирин, като цяло се наблюдава кръстосана резистентност към други разрешени за употреба NNRTI (етравирин, ефавиренц, невирапин).

Проучване TMC278-C204 е рандомизирано, активно-контролирано, фаза 2b проучване при HIV-1 инфектирани и нелекувани с антиретровирусни средства възрастни пациенти, което се състои от 2 части: първа частично заслепена част за определяне на дозите [заслепени дози (рилпивирин)] с продължителност до 96 седмици, последвана от дългосрочна открита част. В откритата част на проучването всички пациенти, първоначално рандомизирани на една от трите дози рилпивирин, са лекувани с рилпивирин 25 mg веднъж дневно в допълнение към BR, след като вече е избрана дозата за фаза 3 проучванията. Пациентите в контролното рамо получават

ефавиренц 600 mg веднъж дневно в допълнение към основната схема и в двете части на проучването. Основната схема се състои от 2 N(t)RTI по избор на изследователя: зидовудин + ламивудин или тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин.

В проучване TMC278-C204 са включени 368 HIV-1 инфектирани и нелекувани досега възрастни пациенти с плазмена HIV-1 РНК $\geq 5\,000$ копия/ml, които вече са получили ≤ 2 седмици лечение с N(t)RTI или протеазен инхибитор, не са употребявали NNRTI преди това и им е направен скрининг за чувствителност към N(t)RTI, както и за отсъствие на специфични NNRTI- резистентносвързани мутации.

В седмица 96 съотношението на пациентите с < 50 HIV-1 РНК копия/ml, приемащи рилпивирин 25 mg (N=93), в сравнение с пациентите, приемащи ефавиренц (N=89), е съответно 76% и 71%. Средното увеличение от изходния брой на CD4+ е 146×10^6 клетки/l при пациенти, които приемат рилпивирин 25 mg и 160×10^6 клетки/l при такива, които приемат ефавиренц.

74% от пациентите, получаващи рилпивирин, респондери към седмица 96, са останали с неустановим вирусен товар (< 50 HIV-1 РНК копия/ml) в седмица 240, в сравнение с 81% от пациентите, получаващи ефавиренц. В анализите на седмица 240 не се идентифицират съображения за безопасност.

Педиатрична популация

При нелекувани досега педиатрични участници на възраст от 12 до под 18 години
Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на рилпивирин 25 mg веднъж дневно, в комбинация с избрана от изследователя BR, съдържаща два NRTI, са оценени в проучване TMC278-C213 Кохорта 1, открито проучване фаза 2, с едно рамо, при нелекувани досега с антиретровирусни средства HIV-1 инфектирани юноши, с тегло най-малко 32 kg. Този анализ включва 36 пациенти, които са завършили най-малко 48 седмици лечение или са прекъснали лечението по-рано.

Медианата на възрастта на 36-те пациенти е 14,5 години (граници: от 12 до 17 години), от тях 55,6% са девойки, 88,9% чернокожи и 11,1% азиатци. Медианата на плазмената HIV-1 РНК на изходно ниво е $4,8 \log_{10}$ копия на милилитър, а медианата на CD4 + клетките на изходно ниво е 414×10^6 клетки/l (граници: от 25 до 983×10^6 клетки/l).

В таблица 7 са обобщени вирусологичните резултати в седмица 48 и седмица 240 от проучването TMC278-C213 Кохорта 1. Шест участници са преустановили лечението поради вирусологичен неуспех до седмица 48, а 3 участници са го преустановили след седмица 48. Един участник е преустановил лечението поради нежелано събитие на седмица 48, като допълнително никой не го е преустановил поради нежелано събитие при анализа на седмица 240.

Таблица 7: Вирусологичен резултат при юноши в TMC278-C213 Кохорта 1 – анализ на седмица 48 и седмица 240; ITT-TLOVR*		
	Седмица 48 N=36	Седмица 240 N=32
Отговор (потвърден < 50 HIV-1 РНК копия/ml) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
$\leq 100\,000$	78,6% (22/28)	48% (12/25)
$> 100\,000$	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Без отговор		
Вирусологичен неуспех [±]		
Общо	22,2% (8/36)	50% (16/32)
$\leq 100\,000$	17,9% (5/28)	48% (12/25)

> 100 000	37,5% (3/8)	57,1% (4/7)
Повишение на броя на CD4+ клетките (средно)	201,2 x 10 ⁶ клетки/l	113,6 x 10 ⁶ клетки/l

N=брой пациенти в група на лечение.

* Време до загуба на вирусологичен отговор в популацията Intent-to-treat.

§ Пациенти, постигнали вирусологичен отговор (два последователни вирусни товара < 50 копия/ml), които се поддържа до седмица 48 и седмица 240.

± Вирусологичен неуспех при анализа за ефикасност: включва пациенти с ребаунд (потвърден вирусен товар ≥ 50 копия/ml след предшестващ отговор на лечението) или такива, които никога не са имали супресия (без потвърден вирусен товар < 50 копия/ml, продължаващи или прекратили участие поради липса или загуба на ефикасност).

Нелекувани досега педиатрични пациенти на възраст от 6 до под 12 години

Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на рилпивирин в коригирани според теглото дози от 12,5, 15 и 25 mg веднъж дневно в комбинация с избрана от изследователя BR, съдържаща два NRTI, са оценени в изпитване TMC278-C213 Кохорта 2, открито изпитване фаза 2 с едно рамо с антиретровирусно лечение при педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1, на възраст от 6 до под 12 години и с тегло най-малко 17 kg. Анализът на седмица 48 включва 18 участника, като 17 (94,4%) участника са завършили 48-седмичния период на лечение, а 1 (5,6%) участник е преустановил участието си в проучването по-рано поради достигане на вирусологична крайна точка. Медианата на възрастта на 18-те участника е 9,0 години (диапазон от 6 до 11 години), а медианата на теглото на изходно ниво е 25 kg (диапазон от 17 до 51 kg). 88,9% от тях са чернокожи, а 38,9% са жени. Медианата на изходния плазмен вирусен товар е 55 400 (диапазон 567-149 000) копия/ml, а медианата на абсолютния брой на изходните CD4+ клетки е 432,5 × 10⁶ клетки/l (диапазон 12-2 068 × 10⁶ клетки/l).

Броят на участниците с HIV 1 РНК <50 копия/ml на седмица 48 е 13/18 (72,2%), докато 3/18 (16,7%) участници имат HIV 1 РНК ≥50 копия/ml на седмица 48. При двама участника липсват данни за вирусното натоварване на седмица 48, но те остават в проучването. Вирусният товар при тези двама участника е <50 копия/ml след седмица 48. Медианата на увеличението на CD4+ спрямо изходното ниво е 220 × 10⁶ клетки/l (диапазон -520 до 635 × 10⁶ клетки/l) на седмица 48.

Вирусологично потиснати педиатрични участници (на възраст от 2 до под 12 години)

Фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на рилпивирин в коригирани според теглото дози от 12,5, 15 и 25 mg в комбинация с избрана от изследователя BR са оценени в TMC278HTX2002, открито изпитване фаза 2 с едно рамо при вирусологично потиснати инфектирани с HIV-1 педиатрични участници на възраст от 2 до под 12 години и с тегло най-малко 10 kg. Всички участници са завършили 48-седмичното лечение.

Медианата на възрастта на 26-те участници е 9,9 години. 61,5% от тях са мъже, 50% са чернокожи, 26,9% са от азиатски произход и 23,1% са бели. Медианата на теглото на изходно ниво е 28,1 kg (диапазон от 16 до 60 kg). Изходният плазмен вирусен товар с HIV-1 е неоткриваем (<50 копия/ml) при 25 (96,2%) участници, а при 1 (3,8%) участник изходният плазмен вирусен товар е ≥50 копия/ml (125 копия/ml). Медианата на абсолютния брой на изходните CD4+ клетки е 881,5 × 10⁶ клетки/l (диапазон 458 до 1327 × 10⁶ клетки/l).

Всички 26 участника, лекувани с рилпивирин (в комбинация с BR), са вирусологично потиснати (плазмен вирусен товар <50 копия/ml) на седмица 48. Медианата на промяната на броя на CD4+ клетките спрямо изходното ниво е 27,5 × 10⁶ клетки/l (диапазон -275 до 279 × 10⁶ клетки/l) на седмица 48.

Бременност

Рилпивирин в комбинация с основна схема на лечение е оценяван в едно клинично изпитване при 19 бременни жени по време на второто и третото тримесечие и в периода след раждането. Фармакокинетичните данни показват, че общата експозиция (AUC) на рилпивирин като част от антиретровирусната схема на лечение е с приблизително 30% по-ниска по време на бременност в сравнение с периода след раждане (6-12 седмици). Вирусологичният отговор обикновено се

запазва по време на проучването: от 12-те участнички, завършили проучването, 10 са били със супресия в края му. При другите 2 участнички е наблюдавано повишение на вирусния товар само след раждането, като поне при 1 участничка това се дължи на подозрение за субоптимално придържане към лечението. При всичките 10 бебета, родени от майките, завършили изпитването и за които има данни за HIV статус, не е установено предаване на вируса от майка на дете. Рилпивирин се понася добре по време на бременността и след раждането. Не се установяват нови находки по отношение на безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на рилпивирин при HIV-1 инфектирани възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на рилпивирин са оценени при здрави възрастни индивиди и при HIV-1 инфектирани и нелекувани досега с антиретровирусни средства и вирусологично потиснати пациенти на възраст ≥ 6 години и с тегло ≥ 16 kg. Експозицията на рилпивирин обикновено е по-ниска при HIV-1 инфектираните пациенти, отколкото при здравите доброволци.

Абсорбция

След перорално приложение максималната плазмена концентрация на рилпивирин принципно се постига за 4-5 часа. Абсолютната бионаличност на EDURANT не е известна.

Ефект на храната върху абсорбцията

Експозицията на рилпивирин е с около 40% по-ниска, когато EDURANT се приема на гладно в сравнение с прием с нормална по калоричност храна (533 kcal) или висококалорична храна, богата на мазнини (928 kcal). Когато EDURANT се приема само с богата на протеини хранителна напитка, експозициите са с 50% по-ниски, отколкото когато е приет с храна.

Приложението на таблетките от 2,5 mg, диспергирани във вода, на гладно или след консумация на кисело мляко води до съответно 31% и 28% по-ниска експозиция в сравнение с прилагането им след нормално калорично хранене (533 kcal). Приемът на EDURANT на гладно или само с хранителна напитка или кисело мляко може да доведе до намалени плазмени концентрации на рилпивирин, което може потенциално да намали терапевтичния ефект на EDURANT (вж. точка 4.2).

Разпределение

Рилпивирин се свързва с плазмените протеини *in vitro* приблизително в 99,7%, предимно с албумин. Разпределението на рилпивирин в различни от плазмата компартименти (напр. цереброспинална течност, секрети от гениталните пътища) не е изследвано при човека.

Биотрансформация

In vitro опитите сочат, че рилпивирин основно претърпява оксидативен метаболизъм, медиран от системата на цитохром P450 (CYP) 3A.

Елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот на рилпивирин е приблизително 45 часа. След единична доза ^{14}C -рилпивирин, приложен перорално, средно 85% и 6,1% от радиоактивността може да се отдели съответно в изпражненията и урината. В изпражненията непромененият рилпивирин съставлява средно 25% от приложената доза. В урината са установени само незначителни следи непроменен рилпивирин (< 1% от дозата).

Допълнителна информация за специалните популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на рилпивирин при нелекувани с антиретровирусно лечение или вирусологично потиснати педиатрични пациенти, инфектирани с HIV-1, на възраст от 6 до под 18 години с тегло най-малко 16 kg, получаващи препоръчителната схема на прилагане на рилпивирин въз основа на теглото, е сравнима или по-висока (т.е. AUC е с 39% по-висока въз основа на фармакокинетично моделиране) от тази, получена при нелекувани досега възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1.

Фармакокинетиката на рилпивирин при педиатрични пациенти под 6 години или с тегло под 16 kg не е формално оценена при пациенти.

Пол

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на рилпивирин между мъже и жени.

Раса

Популационният фармакокинетичен анализ на рилпивирин при HIV-инфектирани пациенти показва, че расата няма клинично значим ефект върху експозицията на рилпивирин.

Чернодробно увреждане

Рилпивирин основно се метаболизира и елиминира чрез черния дроб. В проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор A) спрямо 8 съответни контроли и 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh скор B) спрямо 8 съответни контроли, експозицията при многократно прилагане на рилпивирин е с 47% по-висока при пациенти с леко чернодробно увреждане и с 5% по-висока при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Не може да се изключи обаче значително повишаване на експозицията на фармакологично активния, несвързан рилпивирин при умерено чернодробно увреждане.

Не се предлага коригиране на дозата, но се препоръчва повишено внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. EDURANT не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор C). Затова не се препоръчва приложение на EDURANT при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че коинфекцията с вируса на хепатит В и/или С няма клинично значим ефект върху експозицията на рилпивирин.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на рилпивирин не е изследвана при пациенти с бъбречна недостатъчност. Бъбречното елиминиране на рилпивирин е незначително. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност EDURANT трябва да се прилага внимателно, тъй като плазмените концентрации може да се повишат поради промяна в абсорбцията, разпределението и/или метаболизма на лекарството, в резултат на бъбречната дисфункция. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност комбинацията от EDURANT и мощен инхибитор на CYP3A трябва да се прилага, само ако ползата надвишава риска. Тъй като рилпивирин се свързва във висока степен с плазмените протеини, няма вероятност той да бъде значително отстранен с хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точка 4.2).

Бременност и следродилен период

Експозицията на общия рилпивирин след прием на 25 mg рилпивирин веднъж дневно като част от антиретровирусната схема на лечение е по-ниска по време на бременността (в подобна степен през 2-рото и 3-то тримесечие) в сравнение с периода след раждане (вж. Таблица 8). Понижението на фармакокинетичните показатели на свободния (т.е. активния) рилпивирин по

време на бременността в сравнение с периода след раждането е по-слабо изразено отколкото при общия рилпивирин.

При жени, получаващи рилпивирин 25 mg веднъж дневно по време на 2-рото тримесечие на бременността, средните интраиндивидуални стойности на общия рилпивирин C_{max} , AUC_{24h} и стойностите на C_{min} са съответно с 21%, 29% и 35% по-ниски в сравнение със следродилния период; през 3-то тримесечие на бременността стойностите на C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно с 20%, 31% и 42% по-ниски в сравнение с периода след раждането.

Таблица 8: Фармакокинетични резултати от общия рилпивирин след приложение на рилпивирин 25 mg веднъж дневно като част от антиретровирусна схема на лечение по време на 2-рото тримесечие на бременността, 3-то тримесечие на бременността и следродилния период			
Фармакокинетика на общия рилпивирин (средно \pm SD, t_{max}: медиана [граница])	След раждане (6-12 седмици) (n=11)	2-ро тримесечие на бременността (n=15)	3-то тримесечие на бременността (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 \pm 58,8	54,3 \pm 25,8	52,9 \pm 24,4
C_{max} , ng/ml	167 \pm 101	121 \pm 45,9	123 \pm 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 \pm 1535	1792 \pm 711	1762 \pm 662

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

При гризачи се наблюдава чернодробна токсичност, свързана с индуциране на чернодробните ензими. При кучета се забелязват ефекти, подобни на холестаза.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Проучванията при животни не показват данни за ембрионална или фетална токсичност, както и за ефект върху репродуктивната функция. При приложение на рилпивирин не се наблюдава тератогенност при плъхове и зайци. Експозициите (базирани на AUC) на ембриофеталните нива, при които не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL), при плъхове и зайци са съответно 15 и 70 пъти по-високи, отколкото експозициите при хора (на възраст над 12 години) в препоръчителната доза.

Канцерогенеза и мутагенеза

Рилпивирин е оценен за канцерогенен потенциал, приложен чрез перорална сонда върху мишки и плъхове с продължителност до 104 седмици. В най-ниските изпитвани дози в проучванията за канцерогенност системните експозиции (базирани на AUC) на рилпивирин са над 12 пъти (мишки) и над 1,4 пъти (плъхове) по-големи от очакваната експозиция при хора в препоръчителната доза. При плъхове не се наблюдават неоплазми, свързани с лекарството. При мишки рилпивирин е дал положителен резултат за наличие на хепатоцелуларни неоплазми както при мъжки, така и при женски индивиди. Наблюдаваните хепатоцелуларни находки при мишки може да са характерни само за гризачите.

Рилпивирин е дал отрицателен резултат при липса и наличие на система за метаболитно активиране в *in vitro* тест на Ames за обратни мутации и *in vitro* тест за кластогенност върху миши лимфом. Рилпивирин не предизвиква хромозомно увреждане в *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кроскармелоза натрий (Е 468)
Лактоза монохидрат
Манитол (Е 421)
Микрокристална целулоза (Е 460)
Полисорбат 20
Повидон К30 (Е 1201)
Натриев лаурилсулфат (Е 487)
Натриев стеарилфумарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфориран блистер от алуминия/алуминий с единични дози, защитен от деца, със сушител, вграден във вътрешния слой и отлепящо се алуминиево/хартиено покривно фолио. Всеки блистер съдържа 10 x 1 диспергиращи се таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа 90 x 1 диспергиращи се таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/736/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 ноември 2011 г.
Дата на последно подновяване: 22 юли 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EDURANT 25 mg филмирани таблетки
рилпивириин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивириин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/736/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

edurant 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер} [код на продукта]

SN {номер} [сериен номер]

NN {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EDURANT 25 mg филмирани таблетки
рилпивириин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивириин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/736/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 2,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EDURANT 2,5 mg диспергиращи се таблетки
рилпивириин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 2,5 mg рилпивириин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 x 1 диспергиращи се таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се диспергира в течност
Да не се дъвче
Да не се гълтат цели

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/736/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

edurant 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР 2,5 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EDURANT 2,5 mg диспергиращи се таблетки
рилпивириин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

EDURANT 25 mg филмирани таблетки рилпивирин (rilpivirine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява EDURANT и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете EDURANT
3. Как да приемате EDURANT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EDURANT
6. Съхранение на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява EDURANT и за какво се използва

EDURANT съдържа рилпивирин, който се използва за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към групата на анти-ХИВ лекарствата, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI). EDURANT действа, като намалява количеството на ХИВ във Вашия организъм.

EDURANT се използва в комбинация с други анти-ХИВ лекарства за лечение на

- възрастни, юноши и деца с тегло най-малко 25 kg, които са инфектирани с ХИВ.

Вашият лекар ще обсъди с Вас коя комбинация от лекарства е най-добра за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EDURANT

Не приемайте EDURANT, ако сте алергични към рилпивирин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Не приемайте EDURANT в комбинация с някои от следните лекарства, тъй като те може да повлияят действието на EDURANT или действието на другите лекарства:

- карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин (лекарства за лечение на епилепсия и предотвратяване на припадъци)
- рифампицин и рифапентин (лекарства срещу някои бактериални инфекции като туберкулоза)
- омепразол, езомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол (инхибитори на протонната помпа, които са лекарства за профилактика и лечение на стомашни язви, стомашни киселини или рефлукс на киселини)
- дексаметазон (кортикостероид, използван при различни състояния като възпаление и алергични реакции) когато се приема през устата или под формата на инжекция, с изключение на лечение с еднократна доза
- продукти, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (билков продукт, използван за депресия).

Ако приемате някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар за други възможности.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете EDURANT.

EDURANT не може да излекува ХИВ-инфекцията. Той е част от лечение, намаляващо количеството на вируса в кръвта.

EDURANT е прилаган само при ограничен брой пациенти на възраст 65 или повече години. Ако спадате към тази възрастова група, моля обсъдете употребата на EDURANT с Вашия лекар.

Информирайте Вашия лекар за състоянието си

Запознайте се с точките по-долу и информирайте Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас.

- Информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали **проблеми с черния дроб**, включително хепатит В и/или С, и/или **проблеми с бъбреците**. Вашият лекар може да оцени тежестта на Вашето чернодробно или бъбречно заболяване, преди да вземе решение дали може да приемате EDURANT.
- Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например, повишена температура, студени тръпки, изпотяване). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и анамнеза за опортюнистична инфекция може да се появят белези и симптоми на възпаление от предходни инфекции скоро след започване на лечението за ХИВ. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунния отговор, даващо възможност на организма да се бори с инфекциите, които може да са съществували без видими симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- Кажете на Вашия лекар, ако приемате някакви лекарства, които могат да предизвикат животозастрашаващи нарушения на сърдечния ритъм (Torsade de Pointes).

Деца

EDURANT не е предназначен за употреба при деца под 2 години или с тегло под 14 kg, тъй като не е оценяван при тези пациенти.

Други лекарства и EDURANT

Вие трябва да приемате EDURANT заедно с други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще Ви посъветва кои анти-ХИВ лекарства може да се комбинират с EDURANT и заедно ще решите коя комбинация е най-подходяща за Вашите нужди. Следвайте внимателно указанията на Вашия лекар.

Някои лекарства може да повлияят нивата на EDURANT в кръвта, когато се приемат едновременно с него.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не се препоръчва комбинирането на EDURANT с други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) като делавирдин, ефавиренц, етравирин и невирапин.

Ефектите на EDURANT или други лекарства може да бъдат повлияни, ако приемате EDURANT заедно с някои от следните лекарства. Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- рифабутин (средство за лечение на някои бактериални инфекции). Ако приемате това лекарство, докато приемате EDURANT, прочетете внимателно точка 3 „Инструкции за правилна употреба при възрастни и юноши (от 12 до по-малко от 18 години)” за това как да ги прилагате.
- кларитромицин, еритромицин (антибиотици)
- циметидин, фамотидин, низатидин, ранитидин (H₂-рецепторни антагонисти, използвани за лечение на язви на стомаха или червата, или за успокояване на стомашни киселини, дължащи се на рефлукс). Ако приемате тези лекарства, прочетете внимателно точка 3 „Инструкции за правилна употреба при възрастни и юноши (от 12 до по-малко от 18 години)” за това как да ги прилагате.
- антиацидни средства (използвани за лечение на заболявания, свързани с киселините в стомаха; например алуминиев/магнезиев хидроксид, калциев карбонат). Ако приемате тези лекарства, прочетете внимателно точка 3 „Инструкции за правилна употреба при възрастни и юноши (от 12 до по-малко от 18 години)” за това как да ги прилагате.
- метадон (използван за лечение на синдром на отнемане на наркотици или наркотична зависимост)
- дабигатран етексилат (антикоагулант).

Кажете на Вашия лекар, ако приемате някои от лекарствата, изброени по-горе.

Бременност и кърмене

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако сте бременна или ако планирате бременност.

Бременни жени трябва да обсъдят употребата на EDURANT със своя лекар.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предава на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти може да изпитат умора, замаяност или сънливост по време на лечението с EDURANT. Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате уморени, замаяни или сънливи, докато приемате EDURANT.

EDURANT съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, се свържете с него преди да започнете приема на това лекарство.

EDURANT съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за 1 таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате EDURANT

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Инструкции за правилна употреба при възрастни, юноши и деца (с тегло най-малко 25 kg)

EDURANT се предлага и под формата на диспергиращи се таблетки за педиатрични пациенти от 2 до под 18-годишна възраст с тегло най-малко 14 kg и под 25 kg (**вижте отделните**

указания за употреба). Филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки не са еднакви. Не заменяйте филмирана таблетка от 25 mg с десет диспергиращи се таблетки от 2,5 mg.

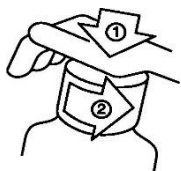
Препоръчителната доза EDURANT е 1 таблетка веднъж дневно.

EDURANT **трябва да се приема с храна**. Храната е важна, за да се постигнат подходящите нива на активното вещество в организма. Само хранителна напитка (напр. богата на протеини) не може да замести храната.

Съществуват четири ситуации, които изискват специално внимание:

1. **Ако приемате рифабутин** (лекарство за лечение на някои бактериални инфекции), приемайте по 2 таблетки EDURANT веднъж дневно. Когато преустановите приема на рифабутин, приемайте по 1 таблетка EDURANT веднъж дневно. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
2. **Ако приемате антиацид** (средство за лечение на заболявания, свързани с киселините в стомаха, например алуминиев/магнезиев хидроксид, калциев карбонат). Приемайте антиацидното средство най-малко 2 часа преди или най-малко 4 часа след EDURANT (вижте точка 2 „Други лекарства и EDURANT“).
3. **Ако приемате H₂-рецепторен антагонист** (лекарства, използвани за лечението на язви на стомаха или червата, или за успокояване на стомашни киселини, дължащи се на рефлукс (като циметидин, фамотидин, низатидин или ранитидин). Приемайте H₂-рецепторния антагонист най-малко 12 часа преди или най-малко 4 часа след EDURANT (вижте точка 2 „Други лекарства и EDURANT“). H₂-рецепторните антагонисти не трябва да се приемат по схема 2 пъти дневно. Обсъдете друга възможна схема с Вашия лекар.
4. **Ако приемате диданозин** (лекарство за лечение на ХИВ-инфекция), не е необходимо коригиране на дозата. Диданозин трябва да се прилага на празен стомах най-малко два часа преди или най-малко четири часа след EDURANT (който трябва да се приема с храна).

Сваляне на запушалката, защитена от деца



Бутилката е снабдена със запушалка, защитена от деца. Тя може да се отвори, като се натисне надолу и едновременно се завърти обратно на часовниковата стрелка.

Ако сте приели повече от необходимата доза EDURANT

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт. В случай на предозиране може да получите главоболие, гадене, замаяност и/или необичайни сънища.

Ако сте пропуснали да приемете EDURANT

В случай че забележите това **до 12 часа след времето, в което обичайно приемате EDURANT**, трябва да приемете таблетката възможно най-скоро. Таблетката EDURANT трябва да се приема с храна. След това вземете следващата доза по обичайното време. Ако забележите пропуска **след 12 часа**, пропуснете тази доза и продължете със следващите дози по обичайната схема.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете по-малко от 4 часа след приема на EDURANT, вземете друга таблетка с храна. Ако повърнете след повече от 4 часа след приема на EDURANT, не трябва да приемате друга таблетка до следващата доза по обичайната схема.

Потърсете Вашия лекар, когато не сте сигурни какво да правите, ако сте пропуснали доза или повърнете.

Не спирайте приема на EDURANT

Лечението на ХИВ не може да излекува ХИВ инфекцията! Не спирайте приема на EDURANT без да сте се консултирали с Вашия лекар. Дори и да се почувствате по-добре, не спирайте приема на EDURANT или другите си анти-ХИВ лекарства, защото така може да повишите риска от развитие на вирусна резистентност. Първо говорете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- главоболие
- гадене
- трудно заспиване (безсъние)
- замаяност
- промени в един от стандартните чернодробни показатели (трансаминаза)
- повишаване на холестерола и/или панкреатичната амилаза в кръвта

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- патологични сънища
- обрив
- болки в стомаха
- депресия
- силна умора
- повръщане
- сънливост
- намален апетит
- нарушения на съня
- стомашен дискомфорт
- потиснато настроение
- сухота в устата
- намален брой на белите кръвни клетки и/или тромбоцитите, понижаване на хемоглобина в кръвта, повишаване на триглицеридите, липазата и/или билирубина в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- признаци или симптоми на възпаление, или инфекция, например, повишена температура, студени тръпки, изпотяване (синдром на имунна реактивация)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате EDURANT

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EDURANT

- Активното вещество е рилпивирин под формата на рилпивиринов хидрохлорид. Всяка таблетка EDURANT съдържа рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 25 mg рилпивирин.
- Другите съставки на ядрото на филмираната таблетка са: лактоза монохидрат, кроскармелоза натрий (E468), повидон K30 (E1201), полисорбат 20, силифицирана микрокристална целулоза (E460) и магнезиев стеарат (E470б). Филмовото покритие съдържа лактоза монохидрат, хипромелоза 2910 6 mPa.s (E464), титанов диоксид E171, макрогол 3000 и триацетин (E1518).

Как изглежда EDURANT и какво съдържа опаковката

Бяла до почти бяла, филмирана, кръгла, двойноизпъкнала таблетка с надпис „TMC” от едната страна и „25” от другата.

Бутилка със защитена от деца запушалка, съдържаща 30 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката 09/2024.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

EDURANT 2,5 mg диспергиращи се таблетки рилпивириин (rilpivirine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди (Вие или Вашето дете) да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас (или на Вашето дете). Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите (или като на Вашето дете).
- Ако Вие (или Вашето дете) получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Информацията в тази листовка е предназначена за Вас или Вашето дете, но в тази листовка обикновено просто казваме „Вие“.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява EDURANT и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете EDURANT
3. Как да приемате EDURANT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EDURANT
6. Съхранение на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява EDURANT и за какво се използва

EDURANT съдържа рилпивириин, който се използва за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ). То принадлежи към групата на анти-ХИВ лекарствата, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI). EDURANT действа, като намалява количеството на ХИВ във Вашия организъм.

EDURANT се използва в комбинация с други анти-ХИВ лекарства за лечение на

- деца и юноши от 2 до под 18 години и с тегло най-малко 14 kg и под 25 kg, които са инфектирани с ХИВ.

Вашият лекар ще обсъди с Вас коя комбинация от лекарства е най-добра за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EDURANT

Не приемайте EDURANT, ако сте алергични към рилпивириин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Не приемайте EDURANT в комбинация с някои от следните лекарства, тъй като те може да повлияят действието на EDURANT или действието на другите лекарства:

- карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин (лекарства за лечение на епилепсия и предотвратяване на припадъци)
- рифампицин и рифапентин (лекарства срещу някои бактериални инфекции като туберкулоза)
- омепразол, езомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол (инхибитори на протонната помпа, които са лекарства за профилактика и лечение на стомашни язви, стомашни киселини или рефлукс на киселини)

- дексаметазон (кортикостероид, използван при различни състояния като възпаление и алергични реакции) когато се приема през устата или под формата на инжекция, с изключение на лечение с еднократна доза
- продукти, които съдържат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (билков продукт, използван за депресия).

Не приемайте EDURANT, ако нещо от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете EDURANT. Попитайте Вашия лекар за алтернатива на изброените по-горе лекарства.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете EDURANT.

EDURANT не може да излекува ХИВ-инфекцията. Той е част от лечение, намаляващо количеството на вируса в кръвта.

Информирайте Вашия лекар за състоянието си

Запознайте се с точките по-долу и информирайте Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас.

- Информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали **проблеми с черния дроб**, включително хепатит В и/или С, и/или **проблеми с бъбреците**. Вашият лекар може да оцени тежестта на Вашето чернодробно или бъбречно заболяване, преди да вземе решение дали може да приемате EDURANT.
- Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например, повишена температура, студени тръпки, изпотяване). При някои пациенти с напреднала ХИВ-инфекция и анамнеза за опортюнистична инфекция може да се появят белези и симптоми на възпаление от предходни инфекции скоро след започване на лечението за ХИВ. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунния отговор, даващо възможност на организма да се бори с инфекциите, които може да са съществували без видими симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и автоимунни нарушения (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- Кажете на Вашия лекар, ако приемате някакви лекарства, които могат да предизвикат животозастрашаващи нарушения на сърдечния ритъм (Torsade de Pointes).

Деца

EDURANT не е предназначен за употреба при деца под 2 години или с тегло под 14 kg, тъй като не е оценяван при тези пациенти.

Други лекарства и EDURANT

Вие трябва да приемате EDURANT заедно с други анти-ХИВ лекарства. Вашият лекар ще Ви посъветва кои анти-ХИВ лекарства може да се комбинират с EDURANT и заедно ще решите коя комбинация е най-подходяща за Вашите нужди. Следвайте внимателно указанията на Вашия лекар.

Някои лекарства може да повлияят нивата на EDURANT в кръвта, когато се приемат едновременно с него.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не се препоръчва комбинирането на EDURANT с други ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) като делавирдин, ефавиренц, етравирин и невирапин.

Ефектите на EDURANT или други лекарства може да бъдат повлияни, ако приемате EDURANT заедно с някои от следните лекарства. Информирайте Вашия лекар, ако приемате:

- антибиотици като кларитромицин, еритромицин
- циметидин, фамотидин, низатидин, ранитидин (H₂-рецепторни антагонисти, използвани за лечение на язви на стомаха или червата, или за успокояване на стомашни киселини, дължащи се на рефлукс). Ако приемате тези лекарства, прочетете внимателно в точка 3 за това как да ги прилагате.
- антиацидни средства (използвани за лечение на заболявания, свързани с киселините в стомаха; например алуминиев/магнезиев хидроксид, калциев карбонат). Ако приемате тези лекарства, прочетете внимателно в точка 3 за това как да ги прилагате.
- метадон (използван за лечение на синдром на отнемане на наркотици или наркотична зависимост)
- дабигатран етексилат (антикоагулант).

Кажете на Вашия лекар, ако приемате някои от лекарствата, изброени по-горе.

Бременност и кърмене

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако сте бременна или ако планирате бременност. Бременни жени трябва да обсъдят употребата на EDURANT със своя лекар.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предава на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране, каране на велосипед и работа с инструменти или машини

Някои пациенти може да изпитат умора, замаяност или сънливост по време на лечението с EDURANT.

- Не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с инструменти или машини, ако се чувствате уморени, замаяни или сънливи, докато приемате EDURANT.

EDURANT съдържа лактоза и натрий

Това лекарство съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, се свържете с него преди да започнете приема на това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате EDURANT

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар или фармацевт ще Ви кажат колко EDURANT диспергиращи се таблетки трябва да приемате. EDURANT диспергиращи се **таблетки трябва да се диспергират във вода и да се приемат с храна.**

- EDURANT се предлага и като филмирани таблетки за педиатрични и възрастни пациенти с тегло най-малко 25 kg (вижте отделните указания за употреба). Филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки не са еднакви. Не заменяйте филмирана таблетка от 25 mg с десет диспергиращи се таблетки от 2,5 mg.

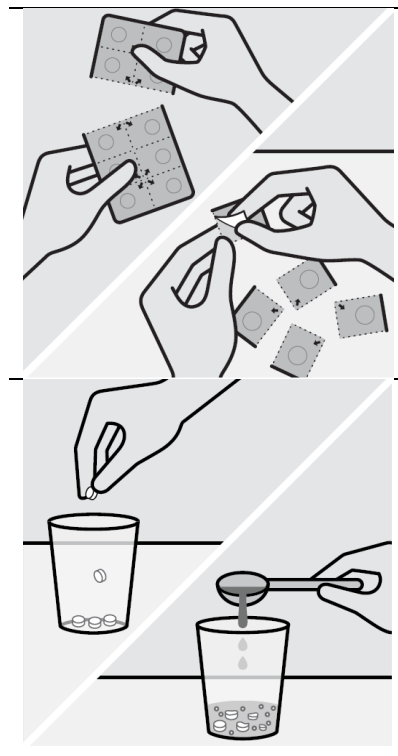
Указания за употреба

EDURANT диспергиращи се таблетки **трябва да се приемат с храна**. Храната е важна, за да се постигнат подходящите нива на активното вещество в организма. Само хранителна напитка (напр. богата на протеини) или кисело мляко не може да замести храната.

Пригответе и приемайте EDURANT диспергиращи се таблетки всеки ден точно както Ви е казал Вашият лекар. Прочетете внимателно тези указания, преди да приемете EDURANT диспергиращи се таблетки. Вашият лекар ще Ви каже колко EDURANT диспергиращи се таблетки трябва да приемате в зависимост от Вашето тегло. EDURANT диспергиращи се таблетки трябва да се диспергират във вода. Не трябва да дъвчете или поглъщате таблетките цели.

Стъпка 1: Пригответе лекарството

- Пребройте таблетките, от които са Ви необходими, и откъснете всяка една от блистера по пунктираната линия.
- Не избутвайте таблетките през фолиото, тъй като може да се счупят.
- За всяка таблетка отлепете внимателно фолиото по посока на стрелката.



Стъпка 2: Поставете таблетката в чаша

- Внимателно поставете таблетката в чаша. Не чупете таблетката.
- Добавете 5 ml (1 чаена лъжичка) вода на стайна температура в чашата.
- Завъртете внимателно чашата, за да се диспергират таблетките. Сместа ще стане мътна.

Ако разлеете лекарство, почистете го. Изхвърлете останалата част от приготвеното лекарство и пригответе нова доза.

Трябва да приемете дозата лекарство незабавно. Ако не приемете лекарството веднага, изхвърлете сместа и пригответе нова доза лекарство.

Стъпка 3: Приемете лекарството

- Приемете цялото приготвено лекарство веднага или добавете още 5 ml (1 чаена лъжичка) вода или някой от следните продукти, за да улесните приема: мляко, портокалов сок или ябълково пюре, които преди употреба са се темперирали до стайна температура.
- Завъртете и приемете цялото лекарство веднага. Ако е необходимо, може да се използва лъжица.
- Уверете се, че е приета цялата доза и в чашата не е останало лекарство. Ако е необходимо, добавете още 5 ml (1 чаена лъжичка) вода или същата напитка (мляко, портокалов сок) или ябълково пюре, разбъркайте и изпийте веднага.

Съществуват три ситуации, които изискват специално внимание. Ако приемате:

1. **Антиацид** (лекарство за лечение на заболявания, свързани със стомашните киселини, като алуминиев/магнезиев хидроксид, калциев карбонат). Приемете антиацида:
 - най-малко 2 часа преди или
 - най-малко 4 часа след EDURANT (вижте точка 2 „Други лекарства и EDURANT“).
2. **H₂-рецепторен антагонист** (лекарства, използвани за лечение на стомашни или чревни язви или за облекчаване на киселини, дължащи се на киселинен рефлукс, като циметидин, фамотидин, низатидин или ранитидин). Приемайте H₂-рецепторния антагонист:
 - най-малко 12 часа преди или
 - най-малко 4 часа след EDURANT (вижте точка 2 „Други лекарства и EDURANT“).H₂-рецепторните антагонисти не трябва да се приемат по схема два пъти дневно. Посъветвайте се с Вашия лекар за алтернативна схема на приложение.
3. **Диданозин** (лекарство за лечение на ХИВ инфекция), не се налага коригиране на дозата. Диданозин трябва да се прилага на празен стомах
 - най-малко два часа преди EDURANT или
 - най-малко четири часа след EDURANT (който трябва да се приеме с храна).

Ако сте приели повече от необходимата доза EDURANT

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт. В случай на предозиране може да получите главоболие, гадене, замаяност и/или необичайни сънища.

Ако сте пропуснали да приемете EDURANT

В случай че забележите това **до 12 часа след времето, в което обичайно приемате EDURANT**, трябва да приемете таблетката възможно най-скоро. Таблетките EDURANT трябва да се приемат с храна. След това вземете следващата доза по обичайното време. Ако забележите пропуска **след 12 часа**, пропуснете тази доза и продължете със следващите дози по обичайната схема.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Свържете се с Вашия лекар, ако не сте сигурни какво да правите, ако сте пропуснали доза.

Ако повърнете след приема на EDURANT

Ако повърнете до 4 часа след приема на EDURANT, вземете друга таблетка с храна. Ако повърнете след повече от 4 часа след приема на EDURANT, не трябва да приемате друга таблетка до следващата доза по обичайната схема.

Свържете се с Вашия лекар, ако не сте сигурни какво да правите, ако повърнете след приема на това лекарство.

Не спирайте приема на EDURANT

Лечението на ХИВ не може да излекува ХИВ инфекцията! Не спирайте приема на EDURANT без да сте се консултирали с Вашия лекар. Дори и да се почувствате по-добре, не спирайте приема на EDURANT или другите си анти-ХИВ лекарства, защото така може да повишите риска от развитие на вирусна резистентност. Говорете с Вашия лекар, преди да спрете приема на това лекарство.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- главоболие
- гадене
- трудно заспиване (безсъние)
- замаяност
- промени в един от стандартните чернодробни показатели (трансаминаза)
- повишаване на холестерола и/или панкреатичната амилаза в кръвта.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- патологични сънища
- обрив
- болки в стомаха
- депресия
- силна умора
- повръщане
- сънливост
- намален апетит
- нарушения на съня
- стомашен дискомфорт
- потиснато настроение
- сухота в устата
- намален брой на белите кръвни клетки и/или тромбоцитите, понижаване на хемоглобина в кръвта, повишаване на триглицеридите, липазата и/или билирубина в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- признаци или симптоми на възпаление, или инфекция, например повишена температура, студени тръпки, изпотяване (синдром на имунна реактивация)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате EDURANT

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:” или EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EDURANT

- Активното вещество е рилпивирин под формата на рилпивиринов хидрохлорид. Всяка диспергираща се таблетка EDURANT съдържа рилпивиринов хидрохлорид, еквивалентен на 2,5 mg рилпивирин.
- Другите съставки на диспергиращата се таблетка са: кроскармелоза натрий (E468), лактоза монохидрат, манитол (E421), микрокристална целулоза (E460), полисорбат 20, повидон К30 (E1201), натриев лаурилсулфат (E487) и натриев стеарилфумарат.

Как изглежда EDURANT и какво съдържа опаковката

Бяла до почти бяла, кръгла 6,5 mm, с вдлъбнато релефно означение „TMC” от едната страна и „PED” от другата страна.

EDURANT 2,5 mg диспергиращи се таблетки се предлага като перфорирани блистери от алуминий/алуминий с единични дози с вграден сушител и алуминиево фолио, което може да се отлепя. Всеки защитен от деца блистер съдържа 10 x 1 диспергиращи се таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа 90 x 1 диспергиращи се таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
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

Дата на последно преразглеждане на листовката 09/2024.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>