

**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 рилпивириин (rilpivirine).хидрохлорид, съответстващ на 25 mg рилпивириин.

Помощно вещество с известен ефект: 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 „TMC” 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 нелекувани с антиретровирусни средства пациенти с вирусен товар  $\leq 100\,000$  HIV-1 РНК копия/ml.

Както и при други антиретровирусни лекарствени продукти, 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

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в лечението на HIV инфекции.

#### Дозировка

EDURANT винаги трябва да се прилага в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

#### *Възрастни*

Препоръчаната доза EDURANT е една таблетка 25 mg, приета веднъж дневно. EDURANT **трябва да се приема с храна** (вж. точка 5.2).

#### *Пропусната доза*

В случай че пациентът пропусне доза EDURANT в рамките на 12 часа след обичайното време за приложение, трябва да приеме EDURANT 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 EDURANT, трябва да приеме друга таблетка EDURANT с храна. Ако пациентът повърне след повече от 4 часа след приема на

EDURANT, не трябва да приема друга доза EDURANT до следващата доза по обичайната схема.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

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

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на EDURANT при деца на възраст 18 години все още не са установени. Липсват данни.

##### *Чернодробно увреждане*

Информацията за употребата на EDURANT при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh скор А или В) 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 С). Затова не се препоръчва приложението на EDURANT при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

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

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

#### Начин на приложение

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

### **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 СYP3A или повишаването на pH в стомаха), което може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на EDURANT:

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

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че настоящата антиретровирусна терапия не лекува HIV и по време на приема на EDURANT все още съществува риск от предаването на вируса по полов или кръвен път. Трябва да се прилагат подходящи предпазни мерки за предотвратяване на предаването на HIV.

##### Вирусологичен неуспех и развитие на резистентност

EDURANT не е оценен при пациенти с предходен вирусологичен неуспехна друга антиретровирусна терапия. Списъкът с рилпивиринов-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 III в продължение на 96 седмици пациентите, лекувани с EDURANT, с изходен вирусен товар  $> 100\ 000$  HIV-1 РНК копия/ml са изложени на по-голям риск от вирусологичен неуспех (18,2% с EDURANT спрямо 7,9% с ефавиренц) в сравнение с тези с изходен вирусен товар  $\leq 100\ 000$  HIV-1 РНК копия/ml (5,7% с EDURANT спрямо 3,6% с ефавиренц). По-голям риск от вирусологичен неуспех, при пациентите в рамките на EDURANT, 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 провал, 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 EDURANT, отколкото тези с вирусологичен неуспех при употребата на ефавиренц, са развили ламивудин/емтрицитабин-свързана резистентност (вж. точка 5.1).

Както и при останалите антиретровирусни лекарствени средства, употребата на EDURANT 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 рилпивиринов се свързва с удължаване на QTc интервала на електрокардиограмата (ЕКГ) (вж. точки 4.5, 4.8 и 5.2). EDURANT в препоръчаната доза от 25 mg веднъж дневно не се свързва с клинично значим ефект върху QTc. EDURANT трябва да се прилага с внимание, когато се употребява едновременно с лекарствени продукти с установен риск от поява на Torsade de Pointes.

##### Преразпределение на мастната тъкан

Комбинираната антиретровирусна терапия (CART) е свързана с преразпределение на мастната тъкан в тялото (липодистрофия) при пациенти с HIV инфекция. Не са изяснени дългосрочните последици от тези събития. Знанията за механизма са непълни. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PI) и между липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като старческа възраст и с фактори, свързани с лекарства, като по-голяма продължителност на антиретровирусното лечение и свързаните с него метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физически белези за преразпределение на мазнините (вж. точка 4.8).

##### Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит при започване на CART може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която 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 (вж. точка 4.8).

### Важна информация относно някои от съставките на EDURANT

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

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на рилпивири

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

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

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

#### Лекарствени продукти, които се повлияват от приложението на рилпивири

EDURANT в доза от 25 mg веднъж дневно няма клинично значим ефект върху експозицията на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP ензими.

Рилпивири инхибира Р-гликопротеина *in vitro* (IC<sub>50</sub> е 9,2 μM). В клинично проучване рилпивири не повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин. Въпреки това, не може да бъде напълно изключено че рилпивири 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.

Рилпивири инхибира активната бъбречна тубулна секреция на креатинин. Посредством същия механизъм може да се повиши експозицията на метформин. Пациентите трябва да се проследяват внимателно, когато започват или спират едновременен прием на рилпивири и метформин.

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

#### **Таблица на взаимодействията**

Взаимодействията между рилпивири 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”).

<b>Таблица 1: ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕПОРЪЧВАНИ ДОЗИ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>		
<b>Лекарствени продукти по терапевтични групи</b>	<b>Взаимодействия Средна геометрична промяна (%)</b>	<b>Препоръки относно едновременно приложение</b>
<b>ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ СРЕДСТВА</b>		
<b>Антиретровирусни средства</b>		
<i>HIV NRTI/N(t)RTI</i>		
Диданозин* <sup>#</sup> 400 mg веднъж дневно	диданозин AUC ↑ 12% диданозин C <sub>min</sub> NA диданозин C <sub>max</sub> ↔ рилпивири AUC ↔ рилпивири C <sub>min</sub> ↔ рилпивири C <sub>max</sub> ↔	Не се изисква коригиране на дозата. Диданозин се приема най-малко 2 часа преди или най-малко 4 часа след приложението на EDURANT.

Тенофовир дизопроксил фумарат* <sup>#</sup> 300 mg веднъж дневно	тенофовир AUC ↑ 23% тенофовир C <sub>min</sub> ↑ 24% тенофовир C <sub>max</sub> ↑ 19% рилпивирир AUC ↔ рилпивирир C <sub>min</sub> ↔ рилпивирир C <sub>max</sub> ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Други NRTI (абакавир, емтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин)	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се изисква коригиране на дозата.
<b>HIV NNRTI</b>		
NNRTI (делавидрин, ефавиренц, етравирин, невирапин)	Не е проучено.	Не се препоръчва едновременното приложение на EDURANT с други NNRTI.
<b>HIV PI – с едновременно приложение на ниска доза ритонавир</b>		
Дарунавир/ритонавир* <sup>#</sup> 800/100 mg веднъж дневно	дарунавир AUC ↔ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 11% дарунавир C <sub>max</sub> ↔ рилпивирир AUC ↑ 130% рилпивирир C <sub>min</sub> ↑ 178% рилпивирир C <sub>max</sub> ↑ 79%  (инхибиране на CYP3A ензимите)	Едновременното приложение на EDURANT с усилени с ритонавир протеазни инхибитори (PI) води до повишаване на плазмените концентрации на рилпивирир, но не се изисква коригиране на дозата.
Лопинавир/ритонавир (мека желатинова капсула)* <sup>#</sup> 400/100 mg два пъти дневно	лопинавир AUC ↔ лопинавир C <sub>min</sub> ↓ 11% лопинавир C <sub>max</sub> ↔ рилпивирир AUC ↑ 52% рилпивирир C <sub>min</sub> ↑ 74% рилпивирир C <sub>max</sub> ↑ 29%  (инхибиране на CYP3A ензимите)	
Други потенцирани протеазни инхибитори (PI) (атазанавир/ритонавир, фозампренавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир)	Не е проучено.	
<b>HIV PI – без едновременно приложение на ниска доза ритонавир</b>		
Непотенцирани PI (атазанавир, фозампренавир, индинавир, нелфинавир)	Не е проучено. Очаква се повишена експозиция на рилпивирир.  (инхибиране на CYP3A ензимите)	Не се изисква коригиране на дозата.
<b>CCR5 антагонисти</b>		
Маравирок	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се изисква коригиране на дозата.
<b>HIV Интегразни инхибитори</b>		
Ралтегравир*	ралтегравир AUC ↑ 9% ралтегравир C <sub>min</sub> ↑ 27% ралтегравир C <sub>max</sub> ↑ 10% рилпивирир AUC ↔ рилпивирир C <sub>min</sub> ↔ рилпивирир C <sub>max</sub> ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
<b>Други антивирусни средства</b>		
Рибавирин	Не е проучено. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.	Не се изисква коригиране на дозата.

Телапревир* 750 mg на всеки 8 часа	телапревир AUC ↓5% телапревир C <sub>min</sub> ↓ 11% телапревир C <sub>max</sub> ↓3% рилпивирир AUC ↑ 78% рилпивирир C <sub>min</sub> ↑ 93% рилпивирир C <sub>max</sub> ↑ 49%	Не се изисква коригиране на дозата.
<b>ДРУГИ СРЕДСТВА</b>		
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирир.  (индуциране на CYP3A ензимите)	EDURANT не трябва да се прилага в комбинация с тези антиконвулсанти, тъй като едновременното приложение може да доведе до загуба на терапевтичния ефект на EDURANT.
<b>ПРОТИВОГЪБИЧНИ АЗОЛИ</b>		
Кетоконазол* <sup>#</sup> 400 mg веднъж дневно	кетоконазол AUC ↓ 24% кетоконазол C <sub>min</sub> ↓ 66% кетоконазол C <sub>max</sub> ↔  (индуциране на CYP3A, дължащо се на високи дози рилпивирир в проучването)  рилпивирир AUC ↑ 49% рилпивирир C <sub>min</sub> ↑ 76% рилпивирир C <sub>max</sub> ↑ 30%  (инхибиране на CYP3A ензимите)	Когато EDURANT се прилага в препоръчвана 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 рилпивирир.  (инхибиране на CYP3A ензимите)	Не се изисква коригиране на дозата.
<b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА</b>		
Рифабутин* <sup>#</sup> 300 mg веднъж дневно	рифабутин AUC ↔ рифабутин C <sub>min</sub> ↔ рифабутин C <sub>max</sub> ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин AUC ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин C <sub>min</sub> ↔ 25- <i>O</i> -дезацетил-рифабутин C <sub>max</sub> ↔ рилпивирир AUC ↓ 46% рилпивирир C <sub>min</sub> ↓ 49% рилпивирир C <sub>max</sub> ↓ 35%  (индуциране на CYP3A ензимите)	EDURANT не трябва да се прилага в комбинация с рифабутин, тъй като едновременното приложение има вероятност да доведе до загуба на терапевтичния ефект на EDURANT.
Рифампицин* <sup>#</sup> 600 mg веднъж дневно	рифампицин AUC ↔ рифампицин C <sub>min</sub> NA рифампицин C <sub>max</sub> ↔ 25-дезацетил-рифампицин AUC ↓ 9% 25-дезацетил-рифампицин C <sub>min</sub> NA 25-дезацетил-рифампицин C <sub>max</sub> ↔ рилпивирир AUC ↓ 80% рилпивирир C <sub>min</sub> ↓ 89% рилпивирир C <sub>max</sub> ↓ 69%  (индуциране на CYP3A ензимите)	EDURANT не трябва да се прилага в комбинация с рифампицин, тъй като едновременното приложение има вероятност да доведе до загуба на терапевтичния ефект на EDURANT.

Рифапентин	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивириин.  (индуциране на CYP3A ензимите)	EDURANT не трябва да се прилага в комбинация с рифапентин, тъй като едновременното приложение има вероятност да доведе до загуба на терапевтичния ефект на EDURANT.
<b>МАКРОЛИДНИ АНТИБИОТИЦИ</b>		
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.
<b>ГЛЮКОКОРТИКОИДИ</b>		
Дексаметазон (системен, с изключение на използване на еднократна доза)	Не е проучено. Очакват се доза-зависими понижения в плазмените концентрации на рилпивириин.  (индуциране на CYP3A ензимите)	EDURANT 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 EDURANT. Трябва да се обмислят алтернативи, най-вече за дългосрочно приложение.
<b>ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА</b>		
Омепразол* <sup>#</sup> 20 mg веднъж дневно	омепразол AUC ↓ 14% омепразол C <sub>min</sub> NA омепразол C <sub>max</sub> ↓ 14% рилпивириин AUC ↓ 40% рилпивириин C <sub>min</sub> ↓ 33% рилпивириин C <sub>max</sub> ↓ 40%  (намалена абсорбция в резултат на повишаването на pH в стомаха)	EDURANT не трябва да се прилага в комбинация с инхибитори на протонната помпа, тъй като едновременното приложение има вероятност да доведе до загуба на терапевтичния ефект на EDURANT.
Лансопризол Рабепразол Пантопризол Езомепразол	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивириин.  (намалена абсорбция в резултат на повишаването на pH в стомаха)	
<b>H<sub>2</sub>-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Фамотидин* <sup>#</sup> 40 mg единична доза, приложена 12 часа преди рилпивириин	рилпивириин AUC ↓ 9% рилпивириин C <sub>min</sub> NA рилпивириин C <sub>max</sub> ↔	Комбинацията на EDURANT с H <sub>2</sub> -рецепторни антагонисти трябва да се прилага с особено внимание. Трябва да се използват само H <sub>2</sub> рецепторни антагонисти, които могат да се прилагат веднъж дневно. Трябва да се използва стриктна схема на прилагане с прием на H <sub>2</sub> рецепторни антагонисти поне 12 часа преди или 4 часа след EDURANT.
Фамотидин* <sup>#</sup> 40 mg единична доза, приложена 2 часа преди рилпивириин	рилпивириин AUC ↓ 76% рилпивириин C <sub>min</sub> NA рилпивириин C <sub>max</sub> ↓ 85%  (намалена абсорбция в резултат на повишаването на pH в стомаха)	
Фамотидин* <sup>#</sup> 40 mg единична доза, приложена 4 часа след рилпивириин	рилпивириин AUC ↑ 13% рилпивириин C <sub>min</sub> NA рилпивириин C <sub>max</sub> ↑ 21%	
Циметидин Низатидин Ранитидин	Не е проучено.  (намалена абсорбция в резултат на повишаването на pH в стомаха)	



<b>АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА</b>		
Антиацидни средства (напр. алуминиев или магнезиев хидроксид, калциев карбонат)	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин.  (намалена абсорбция в резултат на повишаването на рН в стомаха)	Комбинацията на EDURANT с антиацидни средства трябва да се прилага с особено внимание. Антиацидните средства трябва да се прилагат най-малко 2 часа преди или най-малко 4 часа след приема на EDURANT.
<b>НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ</b>		
Метадон* 60-100 mg веднъж дневно, индивидуализирана доза	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C <sub>min</sub> ↓ 22% R(-) метадон C <sub>max</sub> ↓ 14% рилпивирин AUC ↔* рилпивирин C <sub>min</sub> ↔* рилпивирин C <sub>max</sub> ↔* * на базата на исторически контроли	При започване на едновременно приложение на метадон с EDURANT не се изисква коригиране на дозата. Въпреки това се препоръчва клинично наблюдение, тъй като при някои пациенти може да се наложи промяна в поддържащата терапия с метадон.
<b>АНТИАРИТМИЦИ</b>		
Дигоксин*	дигоксин AUC ↔ дигоксин C <sub>min</sub> NA дигоксин C <sub>max</sub> ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
Дабигатран етексилат	Не е проучено. Не може да се изключи риск за увеличение на плазмените концентрации на дабигатран. (инхибиране на чревния P-gp)	Комбинацията на EDURANT с дабигатран етексилат трябва да се прилага с внимание.
<b>АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА</b>		
Метформин	Не е проучено. Не може да се изключи възможността рилпивирин да доведе до повишена експозиция на метформин.  (инхибиране на активната бъбречна секреция на метформин)	Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите, когато започват или завършват съпътстващото лечение.
<b>БИЛКОВИ ПРОДУКТИ</b>		
Жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Не е проучено. Очакват се значителни понижения в плазмените концентрации на рилпивирин.  (индуциране на CYP3A ензими)	EDURANT 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 EDURANT.
<b>АНАЛГЕТИЦИ</b>		
Парацетамол* <sup>#</sup> 500 mg веднъж дневно	парацетамол AUC ↔ парацетамол C <sub>min</sub> NA парацетамол C <sub>max</sub> ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C <sub>min</sub> ↑ 26% рилпивирин C <sub>max</sub> ↔	Не се изисква коригиране на дозата.

<b>ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Етинилестрадиол* 0,035 mg веднъж дневно Норетиндрон* 1 mg веднъж дневно	етинилестрадиол AUC ↔ етинилестрадиол C <sub>min</sub> ↔ етинилестрадиол C <sub>max</sub> ↑ 17% норетиндрон AUC ↔ норетиндрон C <sub>min</sub> ↔ норетиндрон C <sub>max</sub> ↔ рилпивирир AUC ↔* рилпивирир C <sub>min</sub> ↔* рилпивирир C <sub>max</sub> ↔* * на базата на исторически опит	Не се изисква коригиране на дозата.
<b>ИНХИБИТОРИ НА НМГ СО-А РЕДУКТАЗАТА</b>		
Аторвастатин*# 40 mg веднъж дневно	аторвастатин AUC ↔ аторвастатин C <sub>min</sub> ↓ 15% аторвастатин C <sub>max</sub> ↑ 35% рилпивирир AUC ↔ рилпивирир C <sub>min</sub> ↔ рилпивирир C <sub>max</sub> ↓ 9%	Не се изисква коригиране на дозата.
<b>ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)</b>		
Силденафил*# 50 mg веднъж дневно	силденафил AUC ↔ силденафил C <sub>min</sub> NA силденафил C <sub>max</sub> ↔ рилпивирир AUC ↔ рилпивирир C <sub>min</sub> ↔ рилпивирир C <sub>max</sub> ↔	Не се изисква коригиране на дозата.
Варденафил Тадалафил	Не е проучено.	Не се изисква коригиране на дозата.

\* Взаимодействието между EDURANT и лекарствения продукт е оценено в клинично проучване. Всички други посочени лекарствени реакции са очаквани.

# Това проучване за лекарствени взаимодействия е извършено с доза, по-висока от препоръчаната за EDURANT, като е оценен максималният ефект върху едновременно приложението на лекарствения продукт. Препоръката за дозиране е приложима за препоръчаната доза EDURANT 25 mg веднъж дневно.

#### 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 индивиди, 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 внимание, при едновременна употреба с лекарствения продукт с установен риск от поява на Torsade de Pointes.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Не са проведени адекватни и добре контролирани или фармакокинетични проучвания с EDURANT при бременни жени. Проучванията при животни показват липса на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и ограничено преминаване през плацентата. Не е известно дали EDURANT преминава през плацентата при бременни жени. Рилпивирир не е тератогенен при плъхове и зайци.

EDURANT не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

##### Кърмене

Не е известно дали рилпивирир се екскретира в човешката кърма. EDURANT се екскретира в млякото на плъхове. Поради възможността за предаване на HIV и възможността за нежелани реакции при кърмачетата, майките трябва да се инструктират да не кърмят, ако приемат EDURANT.

### 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. Не са проведени проучвания на ефектите на EDURANT върху способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, приемащи EDURANT, 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

Оценката на безопасността е базирана на сборните данни на седмица 96 за 1 368 пациенти в контролираните проучвания фаза III TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE) при нелекувани с антиретровирусни средства възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1, 686 от които са приемали EDURANT (25 mg веднъж дневно) (вж. точка 5.1). Медианата на продължителност на експозицията за пациентите в рамките на EDURANT и в това на ефавиренц е съответно 104,3 и 104,1 седмици. Повечето нежелани лекарствени реакции настъпват през първите 48 седмици от лечението.

#### Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции (НЛР)

НЛР, които се съобщават при възрастни пациенти, лекувани с EDURANT, са обобщени в таблица 2. Някои клинични лабораторни отклонения (степен 3 или степен 4), появили се по време на лечението и считани за НЛР, са посочени като бележка под таблица 2. 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 ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ). При всяко групиране по честота НЛР са представени в низходящ ред.

<b>Таблица 2: НЛР, за които се съобщава при нелекувани с антиретровирусни средства възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1 и лекувани с EDURANT (сборни данни от анализа на седмица 96 Фаза III от проучвания ECHO и THRIVE) N=686</b>		
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Категория по честота</b>	<b>НЛР (EDURANT + BR)</b>
Нарушения на кръвта и лимфната система	чести	намален брой бели кръвни клетки <sup>#</sup> понижен хемоглобин <sup>#</sup> намален брой тромбоцити <sup>#</sup>
Нарушения на имунната система	нечести	синдром на имунна реактивация
Нарушения на метаболизма и храненето	много чести	повишен общ холестерол (на гладно) <sup>#</sup> повишен LDL холестерол (на гладно) <sup>#</sup>
	чести	намален апетит повишени триглицериди (на гладно) <sup>#</sup>
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 <sup>#</sup>
	чести	болки в корема* повръщане повишена липаза <sup>#</sup> коремна дискомфорт сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	много чести	повишени трансминази <sup>#</sup>
	чести	повишен билирубин <sup>#</sup>
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

\* В анализа на седмица 96 на Фаза III контролираните проучвания ECHO и THRIVE 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%).

# Някои клинични лабораторни отклонения, появили се по време на лечението (степен 3 или 4) и считани за НЛР, за които се съобщава при пациенти, лекувани с EDURANT в сборните данни на седмица 96 от проучванията ECHO и THRIVE, са повишена панкреатична амилаза (3,8%), повишена ASAT (2,3%), повишена ALAT (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%).

Няма идентифицирани нови НЛР при възрастни пациенти във Фаза III на проучванията ECHO и THRIVE между седмица 48 и седмица 96, нито във Фаза IIb проучване TMC278-C204, в продължение на 240 седмици.

#### Лабораторни отклонения

При анализа на седмица 96 във Фаза III на проучванията ECHO и THRIVE в рамото на EDURANT, средната промяна от изходно ниво на общия холестерол (на гладно) е 5 mg/dl, на HDL холестерол (на гладно) 4 mg/dl, на LDL холестерол (на гладно) 1 mg/dl и на триглицеридите (на гладно) -7 mg/dl.

В сборните данни от Фаза III на проучванията ECHO и THRIVE серумният креатинин се повишава минимално при 96 седмично лечение с EDURANT. Като цяло по-голямата част от това повишение се наблюдава през първите четири седмици от лечението със средна промяна от 0,1 mg/dl (диапазон от 0,3 mg/dl до 0,6 mg/dl). При пациенти, които са се включили в проучванията с леко или умерено бъбречно увреждане, наблюдаваното повишение на серумния креатинин е сходно с това при пациенти с нормална бъбречна функция. Тези промени не се смятат за клинично значими, тъй като не отразяват промяна в скоростта на гломерулната филтрация и лечението на нито един пациент не е прекратено поради повишен серумен креатинин. Повишенията на креатинина са сравними с основните N(t)RTI.

В сборните данни от Фаза III на проучванията ECHO и THRIVE на седмица 96 общата средна промяна от изходно ниво на базалния кортизол е -19,1 (-30,87; -7,39) nmol/l в рамото на EDURANT и +0,1 (-12,63; 12,80) nmol/l в рамото на ефавиренц. На седмица 96, средната промяна от изходно ниво в нивата на АСТН-стимулирания кортизол е по-малка в групата на EDURANT (+18,4 $\pm$ 8, 36 nmol/l) отколкото в групата на ефавиренц (+54,1 $\pm$ 7,24 nmol/l). Средните стойности на базалния и на АСТН-стимулирания кортизол на 96-тата седмица са в рамките на нормата. Тези промени в параметрите за безопасност по отношение на надбъбречните жлези нямат клинично значение. Не са установени клинични признаци и симптоми, предполагащи наличието на дисфункция на надбъбречните и половите жлези при възрастни.

## Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

### Липодистрофия

CART е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при пациенти с HIV инфекция, в това число загуба на периферна и лицева подкожна мазнина, повишени нива на интраабдоминалните и висцералните мазнини, хипертрофия на гърдата и натрупване на дорзоцервикална мастна тъкан (бизонска гърбица) (вж. точка 4.4).

### 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 инфекции (синдром на имунна реактивация) (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на EDURANT при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

### 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 EDURANT случаите на повишени стойности на чернодробните ензими са повече, отколкото при пациенти, лекувани с EDURANT, които не са коинфектирани. Същото се наблюдава и в рамото на ефавиренц. Фармакокинетичната експозиция на рилпивирин при коинфектирани пациенти е съотносима към тази при пациенти без коинфекция.

## **4.9 Предозиране**

Няма специфичен антидот при предозиране с EDURANT. Данните за предозиране с EDURANT при хора са ограничени. Лечението при свръхдоза с EDURANT включва общи поддържащи мерки, в това число мониториране на жизнените показатели и ЕКГ (QT-интервал), както и следене на клиничния статус на пациента. Приложението на активен въглен също може да се използва за отстраняване на неабсорбираното активно вещество. 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 препарати за системно приложение, нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI), 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  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ .

#### Антивирусна активност *in vitro*

Рилпивирин демонстрира активност срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1 при остро инфектирана Т-клетъчна линия със средна  $EC_{50}$  стойност за HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Въпреки че рилпивирин показва ограничена *in vitro* активност срещу HIV-2 със средни  $EC_{50}$  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 EDURANT.

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  $EC_{50}$  стойности, вариращи от 0,07 до 1,01 nM

(0,03 до 0,37 ng/ml) и група О първични изолати с  $EC_{50}$  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.

Биологичната прагова стойност (BCO) на рилпивирин е определена като 3,7-кратна промяна на стойността на  $EC_{50}$  (FC) въз основа на анализ на чувствителността на широк панел от див тип HIV-1 рекомбинантни клинични изолати.

#### *При нелекувани досега пациенти*

При анализа на резистентността е използвана по-широка дефиниция за вирусологичен неуспех, в сравнение с анализа на първичната ефикасност. В сборния анализ на данните за резистентност на седмица 48 от Фаза III проучванията при 62 (от общо 72) случаи на вирусологичен неуспех рамото на EDURANT има данни за резистентност на изходно ниво и към момента на провала. 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 рамото на EDURANT 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.

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 при антиретровирусен режим.

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 тях. 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 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 EDURANT 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 EDURANT 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 EDURANT в препоръчаната 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 препоръчаната доза от 25 mg веднъж дневно не се свързва с клинично значим ефект върху QTc интервала.

При проучването на дози EDURANT, 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 EDURANT 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 средна  $C_{max}$  в стационарно състояние, наблюдавана при препоръчаната доза EDURANT от 25 mg веднъж дневно.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Нелекувани досега HIV-1 инфектирани пациенти*

Доказателствата за ефикасността на EDURANT са базирани на анализа на 96-седмични данни от 2 рандомизирани, двойнослепи, активно-контролирани, Фаза III проучвания TMC278-C209 (ECHO) и TMC278-C215 (THRIVE). Проучванията са със сходен 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 EDURANT 25 mg веднъж дневно в допълнение към BR, в сравнение с пациенти, приемащи ефавиренц 600 mg веднъж дневно в допълнение към поддържащ режим. И в двете проучвания се наблюдава сходна ефикасност на EDURANT, 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 поддържащият режим е фиксиран на N(t)RTI, тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин. В проучването THRIVE поддържащият режим 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 поддържащ режим, съдържащ N(t)RTI.

В анализа са включени 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 EDURANT и това на ефавиренц. В таблица 3 са представени избрани изходни характеристики на заболяването на пациентите в рамената на EDURANT и ефавиренц.

<b>Таблица 3: Изходни характеристики на заболяването на HIV-инфектирани и нелекувани с антиретровирусни средства пациенти в проучванията ECHO и THRIVE (сборен анализ)</b>		
	<b>Сборни данни от проучване ECHO и проучване THRIVE</b>	
	<b>EDURANT + BR N=686</b>	<b>Ефавиренц + BR N=682</b>
<b>Изходни характеристики на заболяването</b>		
Медиана на изходна плазмена HIV-1 РНК (диапазон), log <sub>10</sub> копия/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Медиана на изходен CD4+ клетъчен брой (диапазон), x 10 <sup>6</sup> 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 поддържащи режими:		
тенофовир дизопроксил фумарат + емтрицитабин	80,2%	80,1%
зидовудин + ламивудин	14,7%	15,1%
абакавир + ламивудин	5,1%	4,8%

BR=поддържащ режим

В таблица 4 по-долу са представени резултатите за ефикасност на седмица 48 и на седмица 96 за пациенти, лекувани с EDURANT 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 EDURANT и рамото на ефавиренц. Честотата на вирусологичен неуспех на 96-тата седмица в рамото на EDURANT 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 EDURANT. Повечето от тези прекратявания настъпват през първите 48 седмици от лечението.

<b>Таблица 4: Вирусологичен изход от проучване ECHO и проучване THRIVE (сборни данни на седмица 48 (първичен) и на седмица 96 ; ITT-TLOVR*)</b>						
	<b>Резултати от анализа на 48 седмица</b>			<b>Резултати от анализа на 96 седмица</b>		
	<b>EDURANT + BR N=686</b>	<b>Ефавиренц + BR N=682</b>	<b>Наблюдавана разлика (95% CI)<sup>±</sup></b>	<b>EDURANT + BR N=686</b>	<b>Ефавиренц + BR N=682</b>	<b>Наблюдавана разлика (95% CI)<sup>±</sup></b>
Отговор (потвърден) (< 50 HIV-1 РНК копия/ml) <sup>§#</sup>	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 <sup>†</sup>						
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 <sup>†</sup>	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
<b>Отговор по подкатегории</b>						
<b>По основни NRTI</b>						
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)
<b>По изходен вирусен товар (копия/ml)</b>						
≤ 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)
<b>По изходен брой на CD4 (x 10<sup>6</sup> клетки/l)</b>						
< 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)

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 вируснитовара < 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 ефективност).

‡ напр. неявяване на проследяване, неспазване на изискванията, оттегляне на съгласието.

В сборния анализ на проучванията ECHO и THRIVE на седмица 96, средната промяна от изходното ниво на броя на CD4+ клетките е +228 x 10<sup>6</sup> клетки/l в рамото на EDURANT и +219 x 10<sup>6</sup> клетки/l в рамото на ефавиренц [очаквана разлика в лечението (95% доверителен интервал): 11,3 (-6,8; 29,4)].

вирусологичен неуспех

Резултатите за резистентност от сборен анализ за резистентност на седмица 96, при пациенти с вирусологичен провал, дефиниран в протокола, и с двоени генотипи (изходно ниво и неуспех) са посочени в таблица 5.

<b>Таблица 5: Резултати за резистентност по основни NRTI</b> (сборни данни от анализа за резистентност на седмица 96 от проучванията ECHO и THRIVE)				
	тенофовир/ емтрицитабин	зидовидун/ ламивудин	абакавир/ ламивудин	Всички*
<b>Лекувани с EDURANT</b>				
Резистентност <sup>#</sup> 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)
<b>Лекувани с ефавиренц</b>				
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 двойки генотипи (изходна и провал) са 71, 11 и 4 за EDURANT 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 провал.

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

Проучване TMC278-C204 е рандомизирано, активно-контролирано, Фаза IIb 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 (EDURANT)] с продължителност до 96 седмици, последвана от дългосрочна открита част. В откритата част на проучването всички пациенти, първоначално рандомизирани на една от трите дози EDURANT, са лекувани с EDURANT 25 mg веднъж дневно в допълнение към BR, след като вече е избрана дозата за Фаза III проучванията. Пациентите в контролното рамо получават ефавиренц 600 mg веднъж дневно в допълнение към поддържащ режим и в двете части на проучването. Поддържащият режим 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 до 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 EDURANT 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  $146 \times 10^6$  клетки/l при пациенти, които приемат EDURANT 25 mg и  $160 \times 10^6$  клетки/l при такива, които приемат ефавиренц.

Седемдесет и четири процента от пациентите, получаващи EDURANT, 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 през седмица 240 не се откриват съображения за безопасност.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с EDURANT в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1) при пациенти,

нелекувани до сега с антиретровирусни средства (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на рилпивирин са оценени при здрави възрастни индивиди и при възрастни HIV-1 инфектирани и нелекувани с антиретровирусни средства пациенти. 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 на 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 еднократна доза <sup>14</sup>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 количества непроменен рилпивирин (< 1% от дозата).

### Допълнителна информация за специалните популации

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на рилпивирин при педиатрични пациенти е в процес на проучване. Поради недостатъчните данни не може да се направят препоръки за дозиране при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

#### *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 рилпивириин при HIV-инфектирани пациенти показва, че расата няма клинично значим ефект върху експозицията на рилпивириин.

### *Чернодробно увреждане*

Рилпивириин основно се метаболизира и елиминира чрез черния дроб. В проучване, сравняващо 8 пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор А) спрямо 8 съответни контроли и 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh скор В) спрямо 8 съответни контроли, експозицията при многократно прилагане на рилпивириин 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 рилпивириин при умерено чернодробно увреждане.

Не се предлага коригиране на дозата, но се препоръчва внимание при пациенти с умерено чернодробно увреждане. EDURANT не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh скор С). 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 рилпивириин.

### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на рилпивириин не е изследвана при пациенти с бъбречна недостатъчност. Бъбречното елиминиране на рилпивириин е незначително. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане или бъбречно заболяване в краен стадий 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 бъбречно заболяване в краен стадий комбинацията от EDURANT и мощен инхибитор на CYP3A трябва да се прилага, само ако ползата надвишава риск. Тъй като рилпивириин се свързва във висока степен с плазмените протеини, няма вероятност той да бъде значително отстранен с хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точка 4.2).

## **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, на които не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL), при плъхове и зайци са съответно 15 и 70 пъти по-високи, отколкото експозициите при хора в препоръчаната доза от 25 mg веднъж дневно.

### Карциногенеза и мутагенеза

Рилпивириин е оценен за карциногенен потенциал, приложен чрез перорална сонда върху мишки и плъхове с продължителност до 104 седмици. В най-ниските изпитвани дози в проучванията за карциногенност системните експозиции (базирани на AUC) на рилпивириин са увеличени с 21 пъти (мишки) и 3 пъти (плъхове) в сравнение с наблюдаваните при хора в

препоръчаната 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  
Повидон К30  
Полисорбат 20  
Силицицирана микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

#### Таблетна обвивка

Лактоза монохидрат  
Хипромелоза 2910 6 mPa.s  
Титанов диоксид E171  
Макрогол 3000  
Триацетин

### **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.

### **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 2011г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. 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 производител(и), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
IT-04010 Borgo San Michele  
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**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

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

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

ПУР 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 съгласувани 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 минимизиране на риска).

Когато подаването на периодичен актуализиран доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ 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  
рилпивирин

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

Всяка филмирана таблетка съдържа рилпивирин хидрохлорид, съответстващ на 25 mg  
рилпивирин.

**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 ПРИЛАГАНЕ 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**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

EDURANT 25 mg

**ДАНИИ, 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 рилпивириин хидрохлорид, съответстващ 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 ПРИЛАГАНЕ 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**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### EDURANT 25 mg филмирани таблетки рилпивириин (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 единствено и 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 лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

#### **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 е лекарство, което 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.

Това лекарство не може да излекува HIV-инфекцията. Дори докато приемате EDURANT, съществува вероятност да развиете инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията. Вие също така може да предадете вируса и затова е важно да вземате подходящи мерки, за да предотвратите заразяването на други хора.

**EDURANT се използва в комбинация с други анти-ХИВ лекарства** за лечение на възрастни над 18 години, които са инфектирани с ХИВ и които никога не са лекувани преди с анти-ХИВ лекарства.

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 6).

**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)
- рифабутин, 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 срещу 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. По време на приема на EDURANT все още съществува риск от предаване на ХИВ по полов или кръвен път. Трябва да се вземат подходящи мерки за предотвратяване на предаването на болестта чрез сексуален контакт (напр. с употребата на презерватив) или заразяване по кръвен път.

Лица, приемащи EDURANT, също може да развият инфекции или други болести, свързани с ХИВ-инфекцията. Трябва да поддържате редовен контакт с Вашия лекар.

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, ако забележите **промени във формата на тялото си или телесните мазнини**. Ако приемате EDURANT, може да се появи натрупване, загуба или преразпределение на телесните мазнини.
- Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите някакви **симптоми на инфекция**. 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 се съществували без видими симптоми.

### **Деца и юноши**

EDURANT не е предназначен за употреба при деца или юноши, тъй като не е достатъчно проучен при пациенти под 18 години.

### **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:

- кларитромицин, еритромицин (антибиотици)
- циметидин, фамотидин, мизатидин, ранитидин (H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти, използвани за лечение на язви на стомаха или чревата, или за успокояване на стомашни киселини, дължащи се на рефлукс). Ако приемате тези лекарства, прочетете внимателно точка 3 „Инструкции за правилна употреба при възрастни (над 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 (над 18 години)” за това как да ги прилагате.
- метадон (използван за лечение на синдром на отнемане на наркотици или наркотична зависимост)
- дабигатран етексилат (антикоагулант)
- метформин (антидиабетно лекарство).

#### **EDURANT с храна и напитки**

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. Вижте точка 3 „Как да приемате EDURANT”.

#### **Бременност и кърмене**

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако сте бременна. Бременни жени не трябва да приемат EDURANT, освен ако не им е специално предписан от лекар.

ХИВ-инфектираните майки не трябва да кърмят, тъй като съществува възможност за инфектиране на кърмачето с ХИВ чрез майчината кърма.

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**

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

### **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 (над 18 години)**

Препоръчаната 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 две ситуации, които изискват специално внимание:

1. **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 „Прием на други лекарства”).
2. **Ако приемате H<sub>2</sub>-рецепторен антагонист** (лекарства, използвани за лечението на язви на стомаха или чревата, или за успокояване на стомашни киселини, дължащи се на рефлукс (като циметидин, фамотидин, мизатидин, ранитидин). Приемайте H<sub>2</sub>-рецепторния антагонист най-малко 12 часа преди или най-малко 4 часа след EDURANT (вижте точка 2 „Прием на други лекарства”). H<sub>2</sub>-рецепторните антагонисти не трябва да се приемат по схема 2 пъти дневно. Обсъдете друга възможна схема с Вашия лекар.

### Сваляне на запушалката, защитена от деца



Пластмасовата бутилка 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 ярки 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

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-HIV 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 нежелани реакции (засят повече от 1 на 10 души)

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

Чести нежелани реакции (срещат се при по-малко от 1 на 10 души)

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

Нечести нежелани реакции (срещат се при по-малко от 1 на 100 души)

- признаци или симптоми на възпаление, или инфекция (синдром на имунна реактивация).

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

#### 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.

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 рилпивирин хидрохлорид. Всяка таблетка EDURANT съдържа рилпивирин хидрохлорид, съответстващ на 25 mg рилпивирин.
- Другите съставки на ядрото на филмираната таблетка са: лактоза монохидрат, кроскармелоза натрий, повидон К30, полисорбат 20, силицирана микрокристална целулоза и магнезиев стеарат. Филмовото покритие съдържа лактоза монохидрат, хипромелоза 2910 6 mPa.s, титанов диоксид E171, макрогол 3000 и триацетин.

**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.

Пластмасова бутилка, 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  
04010 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/SA  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV/SA  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tó Park  
H-2045 Törökbálint  
Tel.: +36 23 513 858

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 222

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Hal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Hammerbakken 19  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Drammensveien 288  
NO-0283 Oslo  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag  
c/o Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
226 Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hłżecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,  
Corp A2, etaj 5  
București 013714  
Tel: +40 21 2 071 800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

**Lietuva**

UAB „Johnson & Johnson“  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}.**

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