

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje rilpivirinijev klorid, kar ustreza 25 mg rilpivirina.

Pomožne snovi: ena filmsko obložena tableta vsebuje 56 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo EDURANT je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1 - Human Immunodeficiency Virus-1) pri odraslih bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in virusnim bremenom ≤ 100.000 kopij RNA HIV-1/ml.

Indikacija temelji na analizi varnosti in učinkovitosti po 48 tednih zdravljenja v dveh randomiziranih, dvojno slepih, nadzorovanih študijah faze III pri bolnikih, ki pred tem še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil, in na analizi varnosti in učinkovitosti po 96 tednih zdravljenja v študiji faze IIb pri bolnikih, ki pred tem še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (glejte poglavje 5.1).

Tako, kot pri drugih protiretrovirusnih zdravilih, se je o uporabi zdravila EDURANT treba odločiti na osnovi rezultatov testiranja odpornosti (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj uvede zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavo bolnikov s HIV.

Odmerjanje

Zdravilo je treba vedno dajati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila je ena 25 mg tableta enkrat na dan. Zdravilo EDURANT **je treba jemati z obrokom** (glejte poglavje 5.2).

Pozabljeni odmerek

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

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

Posebne populacije

Starejši

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila EDURANT pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

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

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

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Ker lahko (zaradi indukcije encima CYP3A ali zvišanja vrednosti pH v želodcu) pride do pomembnega znižanja koncentracije rilpivirina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila EDURANT, ga ne smete uporabljati v kombinaciji z:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike je treba opozoriti, da jemanje protiretrovirusnih zdravil ne pozdravi okužbe s HIV in da v času jemanja zdravila EDURANT pri spolnih odnosih ali pri stiku z okuženo krvjo še vedno obstaja tveganje za prenos virusa HIV na druge, zato je za preprečevanje prenosa HIV še naprej potrebno uporabljati ustrezno zaščito.

Virološki neuspeh zdravljenja in razvoj odpornosti na zdravljenje

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

V analizi združenih podatkov iz preskušanj faze III, je bilo pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom > 100.000 kopij RNA HIV-1/ml tveganje za virološki neuspeh večje (15,1% v skupini, ki je jemala zdravilo EDURANT v primerjavi s 6,3% v skupini, ki je jemala efavirenz), kot pri bolnikih z začetnim virusnim bremenom ≤ 100.000 kopij RNA HIV-1/ml (3,8% v skupini, ki je jemala zdravilo EDURANT v primerjavi s 3,3% v skupini, ki je jemala efavirenz). Stopnja z zdravljenjem povezane odpornosti na zaviralce ne-nukleozidne reverzne transkriptaze (NNRTI) je bila večja pri virološko neuspešnih bolnikih z začetnim virusnim bremenom > 100.000 kopij RNA HIV-1/ml. Do z lamivudin/emtricitabinom povezane odpornosti je prišlo pri večjem številu virološko neuspešnih bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom EDURANT, kot pri virološko neuspešnih bolnikih, ki so se zdravili z efavirenzom (glejte poglavje 5.1).

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

Kardiovaskularni učinki

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

Prerazporeditev maščevja

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje (CART - Combination Antiretroviral Therapy) je pri bolnikih, okuženih s HIV, povezano s prerazporeditvijo telesnega maščevja (lipodistrofijo). Dolgoročne posledice teh dogodkov zaenkrat niso znane. Mehanizem ni v celoti pojasnjen. Domnevajo, da gre za povezavo med visceralno lipomatozo in zaviralci proteaze ter lipoatrofijo in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze. Povečano tveganje za lipodistrofijo povezujejo z dejavniki, ki so lastnost posameznika, kot je starost, in z dejavniki, ki so povezani z zdravljenjem, kot sta daljše trajanje protiretrovirusnega zdravljenja in pridružene presnovne motnje. Klinični pregled bolnika mora vključevati tudi oceno telesnih znakov prerazporeditve maščevja (glejte poglavje 4.8).

Sindrom obnove imunskega odgovora (IRIS - Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki so v obdobju uvajanja CART hudo imunsko okvarjeni, se lahko pojavijo prikriti oportunistične okužbe ali pa pride do nenavadnih kliničnih slik že prisotnih oportunističnih okužb. Takšne reakcije so običajno opažali v prvih tednih ali mesecih po začetku CART. Primeri takih reakcij so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča gliva *Pneumocystis jirovecii*. Vse vnetne simptome je treba ovrednotiti in po potrebo uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Pomembni podatki o sestavinah zdravila EDURANT

Zdravilo EDURANT vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost rilpivirinu

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

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

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

Zdravila, na katera vpliva sočasna uporaba rilpivirina

Ni verjetno, da bi zdravilo EDURANT v odmerku 25 mg enkrat na dan klinično pomembno vplivalo na izpostavljenost učinkovinam, ki jih presnavljajo encimi CYP.

Rilpivirin *in vitro* zavira P-glikoprotein. Klinični pomen tega zaviranja ni znan. Zdravilo EDURANT lahko zavira intestinalni P-glikoprotein in vpliva na učinkovine, ki se v črevesju prenašajo vezane na P-glikoprotein, (na primer dabigatran). To lahko povzroči povečanje koncentracij takšnih učinkovin v plazmi.

Rilpivirin zavira aktivno izločanje kreatinina v ledvičnih tubulih. Z enakim mehanizmom delovanja se lahko poveča izpostavljenost metforminu. Pri uvajanju ali ukinjanju sočasnega zdravljenja z rilpivirinom in metforminom je treba bolnike skrbno spremljati.

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

Preglednica medsebojnih delovanj zdravil

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

Preglednica 1: MEDSEBOJNA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje geometrična povprečna sprememba (%)	Priloga glede sočasne uporabe
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB		
Protiretrovirusna zdravila		
<i>nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI/N[t]RTI)</i>		
didanozin* [#] 400 mg enkrat na dan	didanozin AUC ↑ 12% didanozin C _{min} NA didanozin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilaganje odmerkov ni potrebno. Didanozin je treba jemati najmanj dve uri pred odmerjanjem zdravila EDURANT oziroma najmanj štiri ure po odmerjanju zdravila EDURANT.
tenofovir dizoproksil fumarat* [#] 300 mg enkrat na dan	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilaganje odmerkov ni potrebno.

drugi nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin in zidovudin)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilaganje odmerkov ni potrebno.
<i>nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	medsebojnega delovanja niso preučevali	Sočasna uporaba zdravila EDURANT z drugimi NNRTI ni priporočena.
<i>zaviralci proteaze (PI) – pri sočasni uporabi nizkih odmerkov ritonavirja</i>		
darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg enkrat na dan	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% (zaviranje encimov CYP3A)	Pri sočasni uporabi zdravila EDURANT in PI, okrepljenih z ritonavirjem lahko pride do povečanja plazemske koncentracije rilpivirina, vendar prilaganje odmerkov ni potrebno.
lopinavir/ritonavir (mehke želatinske kapsule)* [#] 400/100 mg dvakrat na dan	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52% rilpivirin C _{min} ↑ 74% rilpivirin C _{max} ↑ 29% (zaviranje encimov CYP3A)	
drugi okrepljeni zaviralci proteaze (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	medsebojnega delovanja niso preučevali	
<i>zaviralci proteaze (PI) – brez sočasne uporabe nizkih odmerkov ritonavirja</i>		
neokrepljeni zaviralci proteaze (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovana je povečana izpostavljenost rilpivirinu. (zaviranje encimov CYP3A)	Prilaganje odmerkov ni potrebno.
<i>antagonisti receptorjev CCR5</i>		
maravirok	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilaganje odmerkov ni potrebno.
<i>zaviralci encima integraza</i>		
raltegravir	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilaganje odmerkov ni potrebno.
Druga protivirusna zdravila		
ribavirin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj.	Prilaganje odmerkov ni potrebno.
DRUGA ZDRAVILA		
ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin okskarbazepin fenobarbital fenitoin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Zdravila EDURANT se ne sme uporabljati v kombinaciji z navedenimi antikonvulzivi, saj bi lahko prišlo do izgube terapevtskega učinka zdravila EDURANT.
AZOLNI ANTIMIKOTIKI		

ketokonazol* [#] 400 mg enkrat na dan	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (indukcija encimov CYP3A zaradi velikega odmerka rilpivirina v študiji) rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C _{min} ↑ 76% rilpivirin C _{max} ↑ 30% (zaviranje encimov CYP3A)	Pri sočasni uporabi priporočenega odmerka (25 mg) zdravila EDURANT s ketokonazolom prilagajanje odmerkov ni potrebno.
flukonazol ittrakonazol posakonazol vorikonazol	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pri sočasni uporabi zdravila EDURANT in azolnih antimikotikov lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij rilpivirina. (zaviranje encimov CYP3A)	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZDRAVILA PROTI MIKOBakterIJAM		
rifabutin* [#] 300 mg enkrat na dan	rifabutin AUC ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -deacetil-rifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -deacetil-rifabutin C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -deacetil-rifabutin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 46% rilpivirin C _{min} ↓ 49% rilpivirin C _{max} ↓ 35% (indukcija encimov CYP3A)	Zdravila EDURANT se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifabutinom, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka zdravila EDURANT.
rifampicin* [#] 600 mg enkrat na dan	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NA rifampicin C _{max} ↔ 25-deacetil-rifampicin AUC ↓ 9% 25-deacetil-rifampicin C _{min} ↔ NA 25-deacetil-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80% rilpivirin C _{min} ↓ 89% rilpivirin C _{max} ↓ 69% (indukcija encimov CYP3A)	Zdravila EDURANT se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifampicinom, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka zdravila EDURANT.
rifapentin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Zdravila EDURANT se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifapentinom, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka zdravila EDURANT.
MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI		
klaritromicin eritromicin troleandomicin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovana je povečana izpostavljenost rilpivirinu. (zaviranje encimov CYP3A)	Če je le mogoče, je treba pretehtati možnost uporabe drugih zdravil, na primer azitromicina.
GLUKOKORTIKOIDI		

deksametazon (apliciran sistemsko, razen v enkratnem odmerku)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je od odmerka odvisno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Zdravila EDURANT se ne sme uporabljati v kombinaciji s sistemskim deksametazonom (razen če gre za en sam odmerek), saj bi pri lahko prišlo do izgube terapevtskega učinka zdravila EDURANT. Zlasti za dolgotrajno uporabo je treba razmisliti o uporabi drugih učinkovin.
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
omeprazol* [#] 20 mg enkrat na dan	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C _{min} NS omeprazol C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↓ 40% rilpivirin C _{min} ↓ 33% rilpivirin C _{max} ↓ 40% (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	Zdravila EDURANT se ne sme uporabljati v kombinaciji z zaviralci protonske črpalke, saj lahko pride do izgube terapevtskega učinka zdravila EDURANT.
lansoprazol rabeprazol pantoprazol esomeprazol	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H₂		
famotidin* [#] 40 mg v enkratnem odmerku 12 ur pred odmerjanjem rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 9% rilpivirin C _{min} NS rilpivirin C _{max} ↔	Pri uporabi kombinacije zdravila EDURANT in antagonistov histaminskih receptorjev H ₂ je potrebna posebna previdnost. Uporabljajo se lahko samo antagonisti H ₂ -receptorjev, ki se lahko odmerjajo enkrat na dan. Uporabljati je treba natančen režim odmerjanja antagonista H ₂ -receptorjev, najmanj 12 ur pred ali vsaj 4 ure po odmerku zdravila EDURANT.
famotidin* [#] 40 mg v enkratnem odmerku 2 uri pred odmerjanjem rilpivirina	rilpivirin AUC ↓ 76% rilpivirin C _{min} NS rilpivirin C _{max} ↓ 85% (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
famotidin* [#] 40 mg v enkratnem odmerku 4 ure po odmerjanju rilpivirina	rilpivirin AUC ↑ 13% rilpivirin C _{min} NS rilpivirin C _{max} ↑ 21%	
cimetidin nizatidin ranitidin	medsebojnega delovanja niso preučevali (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	
ANTACIDI		
antacidi (na primer aluminijev ali magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (zmanjšana absorpcija zaradi zvečanja pH v želodcu)	Pri uporabi kombinacije zdravila EDURANT in antacidov je potrebna posebna previdnost. Antacide se sme odmerjati samo najmanj 2 uri pred odmerjanjem zdravila EDURANT ali najmanj 4 ure po njem.
NARKOTIČNI ANALGETIKI		

metadon* 60-100 mg enkrat na dan, odmerek prilagojen posamezniku	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 22% R(-) metadon C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na podlagi podatkov kontrolnih oseb iz preteklih študij	Pri uvajanju sočasne uporabe metadona z zdravilom EDURANT prilagajanje odmerkov ni potrebno, priporočeno pa je klinično spremljanje, saj je pri nekaterih bolnikih treba prilagoditi vzdrževalno zdravljenje z metadonom.
ANTIARITMIKI		
digoksin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Lahko pride do zvečanja plazemskih koncentracij digoksina. (zaviranje intestinalnega P-gp)	Priporočljivo je spremljanje koncentracije dogoksina.
ANTITROMBOTIKI		
dabigatran	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je zvečanje plazemskih koncentracij dabigatrana. (zaviranje intestinalnega P-gp)	Kombinacijo zdravila EDURANT in dabigatrana je treba uporabljati previdno.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DIABETESA		
metformin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Ni mogoče izključiti možnosti, da rilpivirin lahko poveča izpostavljenost metforminu. (zaviranje aktivnega izločanja metformina v ledvicah)	Pri uvajanju ali ukinjanju sočasnega zdravljenja z rilpivirinom in metforminom je treba bolnike skrbno spremljati.
ZELIŠČNI PRIPRAVKI		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Pričakovano je pomembno zmanjšanje plazemskih koncentracij rilpivirina. (indukcija encimov CYP3A)	Zdravila EDURANT se ne sme uporabljati v kombinaciji s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko, saj lahko pride izgube terapevtskega učinka zdravila EDURANT.
ANALGETIKI		
paracetamol*# 500 mg enkrat odmerek	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NS paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26% rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
KONTRACEPTIVI, KI VSEBUJEJO ESTROGENE		
etinilestradiol* 0,035 mg 1x/dan noretindron* 1 mg enkrat na dan	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{max} ↑ 17% noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * na podlagi podatkov kontrolnih oseb iz preteklih študij	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
ZAVIRALCI HMG CO-A REDUKTAZE		
atorvastatin*# 40 mg enkrat na dan	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15% atorvastatin C _{max} ↑ 35% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↓ 9%	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)		
sildenafil*# 50 mg enkratni odmerek	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NS sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.
vardenafil tadalafil	medsebojnega delovanja niso preučevali	Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

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

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

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Primernih in ustrezno nadzorovanih raziskav ali farmakokinetičnih študij z zdravilom EDURANT pri nosečnicah niso izvedli. Študije na živalih ne kažejo, da bi zdravilo vplivalo na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3) ali na zmanjšanje prehoda skozi placento. Ni znano, ali pri ljudeh zdravilo EDURANT prehaja skozi placento. Pri podganah in kuncih rilpivirin ni deloval teratogeno.

Zdravilo EDURANT se sme uporabljati med nosečnostjo samo če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se rilpivirin izloča v materino mleko. Zdravilo EDURANT se izloča v mleko pri podganah. Tako zaradi možnosti prenosa HIV kot tudi zaradi možnosti neželenih reakcij pri dojenih otrocih je treba materam naročiti, naj ne dojijo, če prejemajo zdravilo EDURANT.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

EDURANT nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Študije učinkov zdravila EDURANT na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo EDURANT, so poročali o utrujenosti, omotici in somnolenci, kar je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikovih sposobnosti vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Ocena varnosti zdravila temelji na združenih podatkih 1.368 bolnikov iz dveh nadzorovanih študij faze III TMC278-C209 (ECHO) in TMC278-C215 (THRIVE) pri odraslih bolnikih, okuženih s HIV-1, ki do tedaj še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in od katerih jih je 686 prejelo zdravilo EDURANT (25 mg enkrat na dan) (glejte poglavje 5.1). Srednja vrednost trajanja

izpostavljenosti bolnika je bila 55,7 tedna v skupini, ki je prejela zdravilo EDURANT in 55,6 tedna v skupini, ki je prejela efavirenz.

Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

V preglednici 2 so navedeni klinični neželeni učinki o katerih so poročali pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom EDURANT. Izbrani patološki laboratorijski izvidi, do katerih je prišlo zaradi zdravljenja in spadajo med neželene učinke, so navedeni v odstavku pod preglednico 2. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči stopnji resnosti.

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

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

n=število preiskovancev

- * Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali v nadzorovanih študijah faze III ECHO in THRIVE (pri $\geq 2\%$ bolnikov) in je njihova izraženost dosegala najmanj 2. stopnjo so depresija (3,5%), nespečnost (2,9%), glavobol (2,6%) in izpuščaji (2,2%).
- # Patološki laboratorijski izvidi (3. ali 4. stopnje), do katerih je prišlo zaradi zdravljenja in spadajo med neželene učinke ter so o njih v okviru združenih podatkov iz študij ECHO in THRIVE poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo EDURANT, so povečana koncentracija pankreasne amilaze (2,9%), povečana koncentracija aspartat-aminotransferaze (AST; 2,0%), povečana koncentracija alanin-aminotransferaze (ALT; 1,5%), zmanjšano število levkocitov (1,0%), povečana koncentracija LDL holesterola (na tešče; 0,7%), povečana koncentracija bilirubina (0,6%), povečana koncentracija lipaze (0,4%), povečana koncentracija trigliceridov (na tešče, 0,3%), zmanjšana koncentracija hemoglobina (0,1%), zmanjšano število trombocitov (0,1%) in povečana koncentracija skupnega holesterola (na tešče; 0,1%).

V študiji faze IIB TMC278-C204 v celotnem obdobju 192 tednov niso opazili drugih neželenih učinkov zdravila.

Patološki laboratorijski izvidi

Povprečna sprememba koncentracije skupnega holesterola (na tešče) od izhodiščne vrednosti je bila 20 mg/l, HDL holesterola (na tešče) 40 mg/l, LDL holesterola (na tešče)-10 mg/l in trigliceridov (na tešče)-70 mg/l.

V preskušanih fazi III ECHO in THRIVE je v prvih štirih tednih zdravljenja z zdravilom EDURANT prišlo do povečanja koncentracij serumskega kreatinina, ki je ostalo stabilno vseh 48 tednov. Po 48 tednih so opazili povprečno spremembo 0,9 mg/l (razpon: -2,0 mg/l do 6,2 mg/l). Pri preskušanih z blago do zmerno ledvično okvaro, ki so bili vključeni v preskušanje je bilo opazeno povečanje koncentracije kreatinina v serumu podobno, kot pri preskušanih z normalnim delovanjem ledvic. Ocenili so, da te spremembe niso klinično pomembne, ker ne odražajo sprememb v stopnji glomerulne filtracije in noben preskušanelec ni prekinil zdravljenja zaradi povečane koncentracije kreatinina v serumu. Povečanje koncentracij kreatinina je bilo primerljivo, kot pri osnovni shemi zdravljenja z N(t)RI.

Opis izbranih neželenih učinkov

Lipodistrofija

CART so pri bolnikih, okuženih s HIV, povezali s prerazporeditvijo telesnega maščevja (lipodistrofijo), kar vključuje zmanjšanje količine perifernega in obraznega podkožnega maščevja, povečanje količine intraabdominalnega in visceralnega maščevja, hipertrofijo dojk in dorzocervikalno kopičenje maščevja (bivoljo grbo) (glejte poglavje 4.4).

Sindrom obnove imunskega odgovora (IRIS - Immune Reconstitution Syndrome)

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo obdobju uvajanja CART hudo imunsko okvaro, lahko pride do pojavnosti prikritih oportunističnih okužb ali do neobičajnih kliničnih slik že prisotnih oportunističnih okužb (sindrom obnove imunskega odgovora) (glejte poglavje 4.4).

Paediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila EDURANT pri otrocih starih < 18 let še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Druge posebne skupine bolnikov

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

Pri bolnikih, ki so imeli sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C in so prejeli zdravilo EDURANT, je bila pogostnost patoloških testov za oceno delovanja jeter večja kot pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo EDURANT, vendar niso imeli sočasne okužbe. Enako so opazili v skupini bolnikov, ki so prejeli efavirenz. Farmakokinetika izpostavljenosti rilpivirinu je pri bolnikih s sočasno okužbo primerljiva s tisto pri bolnikih brez sočasne okužbe.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja zdravila EDURANT ni specifičnega antidota. Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila EDURANT pri ljudeh je malo. Zdravljenje prevelikega odmerjanja z zdravilom EDURANT predstavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in EKG (QT intervala) ter z opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Pri odstranjevanju neabsorbirane zdravilne učinkovine lahko pomaga tudi aplikacija aktivnega oglja. Ker se rilpivirin v velikem obsegu veže na proteine v plazmi, ga z dializo ni mogoče odstraniti v večji meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, NNRTI (nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze), oznaka ATC: J05AG05

Mehanizem delovanja

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

Protivirusno delovanje *in vitro*

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

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

Rezistenca

V celični kulturi

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

Na podlagi analize občutljivosti cele vrste rekombinantnih kliničnih izolatov divjega tipa HIV-1 so določili biološko zgornjo mejo občutljivosti (angl. biological cut-off, BCO) za rilpivirin pri stopnji razlike vrednosti EC_{50} 3,7.

Pri bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Po podatkih za analizo rezistence, združenih iz študij faze III, so bili pri 62 bolnikih z virološkim neuspehom zdravljenja (od skupno 72), podatki o odpornosti prisotni ob izhodišču in v času neuspeha zdravljenja. Najpogosteje opažene mutacije, povezane z odpornostjo na NNRTI pri teh bolnikih, so bile: V90I, K101E, E138K, E138Q, Y181C, V189I in H221Y, vendar v študijah prisotnost V90I in V189I ob izhodišču ni vplivala na odziv.

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

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

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

Navzkrižna rezistenca

Na NNRTI odporen virus z mutacijo na enem mestu

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

Rekombinantni klinični izolati

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

Bolniki, ki so bili okuženi s HIV-1 in ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Po podatkih združene analize študij faze III ECHO in THRIVE je pri 31 od 62 preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja z zdravilom EDURANT in s podatki o fenotipski rezistenci prišlo do izgube občutljivosti na rilpivirin. Med njimi je bilo 28 odpornih na etravirin, 27 na efavirenz in 14 na nevirapin.

Vpliv na elektrokardiogram

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

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

Klinične izkušnje

Bolniki, ki so bili okuženi s HIV-1 in ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Dokazi za učinkovitost zdravila EDURANT temeljijo na analizi podatkov po 48 tednih zdravljenja v dveh randomiziranih, dvojno slepih, aktivno kontroliranih študijah faze III TMC278-C209 (ECHO) in TMC278-C215 (THRIVE). Študiji sta imeli enako zasnovano, razlikovali sta se le po shemi osnovnega zdravljenja. Po 48 tednih zdravljenja so ocenili delež bolnikov z virološkim odzivom [s potrjeno nemerljivo količino virusnega bremena (< 50 kopij RNA HIV-1/ml)] pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo EDURANT 25 mg enkrat na dan poleg osnovne sheme zdravljenja, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli efavirenz 600 mg enkrat na dan poleg osnovne sheme zdravljenja. V obeh študijah se je pokazalo, da je zdravilo EDURANT približno enako učinkovito kot efavirenz, kar dokazuje, da zdravilo EDURANT ni slabše od efavirenza (dokazana je ne-inferiornost zdravila EDURANT).

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

V analizo so bili vključeni podatki 690 bolnikov iz študije ECHO in 678 bolnikov iz študije THRIVE, in sicer podatki bolnikov, ki so zaključili 48 tednov zdravljenja, in tistih, ki so predčasno prekinili zdravljenje.

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

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

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

V preglednici 4 so prikazani rezultati učinkovitosti po 48 tednih zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo EDURANT, in pri bolnikih, ki so prejeli efavirenz, in sicer na podlagi podatkov, združenih iz študij ECHO in THRIVE.

Preglednica 4: Virološki izid randomiziranega zdravljenja v študijah ECHO in THRIVE (združena analiza podatkov po 48 tednih zdravljenja; ITT-TLOVR*)			
	EDURANT + zdravila po osnovni shemi N=686	efavirenz + zdravila po osnovni shemi N=682	opažena razlika (95% IZ) [±]
Izid po 48 tednih zdravljenja			
odziv na zdravljenje (< 50 kopij RNA virusa HIV-1/ml) ^{§#}	84,3%	82,3%	2,0 (-2,0; 6,0)
ni bilo odziva na zdravljenje			
virološki neuspeh zdravljenja [†]	9,0%	4,8%	ND
smrt	0,1%	0,4%	ND

prekinitvev zdravljenja zaradi neželenega dogodka	2,0%	6,7%	ND
prekinitvev zdravljenja iz drugega razloga (ne zaradi neželenega dogodka) [¶]	4,5%	5,7%	ND
Odzivi po podkategorijah			
Glede na osnovno shemo NRTI			
tenofovir/emtricitabin	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)
zidovudin/lamivudin	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)
abakavir/lamivudin	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)
Glede na začetno virusno breme (št. kopij/ml)			
≤ 100.000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)
> 100.000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)
Glede na začetno št. celic CD4 (št. celic/μl)			
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)
≥ 50-200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)
≥ 200-350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)

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

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

± na osnovi normalnega približka

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

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

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

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

Po rezultatih združene analize podatkov iz študij ECHO in THRIVE [z ocenjeno spremembo zaradi zdravljenja (s 95% IZ): 17,9 (2,1; 33,6)] je bila v skupini z zdravilom EDURANT povprečna sprememba števila celic in CD4+ od izhodišča +192 x 10⁶ celic/l, v skupini z efavirenzom pa +176 x 10⁶ celic/l.

Pri analizi združenih podatkov preskušanj ECHO in THRIVE je bilo zdravljenje virološko neuspešno pri 3,8% (14/368) bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo EDURANT in 3,3% (11/330) bolnikov v skupini, ki je prejela efavirenz z začetnim virusnim bremenom v plazmi ≤ 100.000 HIV-1 kopij RNA HIV-1/ml. Med bolniki z začetnim plazemskim virusnim bremenom > 100.000 HIV-1 kopij RNA HIV-1/ml je bilo zdravljenje virološko neuspešno pri 15,1% (48/318) bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo EDURANT in 6,3% (22/352) bolnikov v skupini, ki je prejela efavirenz.

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

Preglednica 5: Rezultati testiranja odpornosti glede na uporabljeno osnovno shemo NRTI (združeni podatki iz preskušanj ECHO in THRIVE)				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	vsi*
Zdravljeni z zdravilom EDURANT				
odpornost [#] na emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,2 (34/550)	3,0 (3/101)	2,9 (1/35)	5,5 (38/686)
odpornost na rilpivirin % (n/N)	6,0 (33/550)	3,0 (3/101)	2,9 (1/35)	5,4 (37/686)
Zdravljeni z efavirenzom				
odpornost na emtricitabin/lamivudin	0,7 (4/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,0 (7/682)

% (n/N)				
odpornost na efavirenz	1,8 (10/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,1 (14/682)
% (n/N)				

* Število virološko neuspešnih bolnikov in enakim genotipom (ob začetku zdravljenja in ob ugotovitvi neuspešnosti), je bilo v skupini, ki je prejela zdravilo EDURANT 54, 7 in 1 ter 20, 6 in 2 v skupini, ki je prejela efavirenz za vsako shemo (tenofovir/emtricitabin, zidovudin/lamivudin, abakavir/lamivudin) posebej.

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

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

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

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

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

Med bolniki z odzivom po 96 tednih zdravljenja je pri 80% virusno breme ostalo nemerljivo (< 50 kopij RNA HIV-1/ml) tudi po 192 tednih. V analizi podatkov po 192 tednih se niso pojavila nobena vprašanja glede varnosti zdravila.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij zdravljenja okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV-1) z zdravilom EDURANT za eno ali več podskupin pediatrične populacije bolnikov, ki predhodno še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti rilpivirina so ocenjevali pri zdravih odraslih osebah in pri odraslih bolnikih, okuženih s HIV-1 in predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil. Izpostavljenost rilpivirinu je bila pri bolnikih, okuženih s HIV-1, večinoma manjša kot pri zdravih osebah.

Absorpcija

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

Vpliv hrane na absorpcijo zdravila

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Dodatni podatki o posebnih skupinah bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti rilpivirina pri pediatričnih bolnikih še raziskujejo. Zaradi premajhne količine podatkov še ni mogoče dati priporočil za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki

Rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HIV, kažejo, da se farmakokinetične lastnosti rilpivirina ne razlikujejo po starostnih skupinah (od 18 do 78 let), ki so jih ocenjevali, pri čemer sta bila samo 2 bolnika stara 65 let ali več. Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov zdravila EDURANT ni potrebno, vendar je pri uporabi zdravila EDURANT pri tej populaciji potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Spol

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

Rasna pripadnost

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

Okvara jeter

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

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

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

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

Okvara ledvic

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost večkratnih odmerkov

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

Študije škodljivega vpliva na zarodek

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

Karcinogeneza in mutageneza

Kancerogeni vpliv rilpivirina so ocenjevali na miših in podganah, ki so jim zdravilo dajali 104 tedne z oralno gavažo. Pri najnižjih odmerkih, ki so jih preizkušali v študijah kancerogenosti, je bila sistemska izpostavljenost rilpivirinu (na podlagi AUC) pri miših 21-krat večja, pri podganah pa 3-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh glede na priporočen odmerek (25 mg enkrat na dan). Pri podganah zdravilo ni povzročilo razvoja neoplazem. Pri miših je rilpivirin povzročal hepatocelularne neoplazme tako pri samcih kot pri samicah. Hepatocelularne spremembe, ki so jih opazili pri miših, so lahko specifične za glodalce.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
premrežen natrijev karmelozat
povidon K30
polisorbat 20
silicificirana mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Obloga tablete

laktoza monohidrat
hipromeloza 2910 6 mPas
titanov dioksid E171
makrogol 3000
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

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

Janssen-Cilag S.p.A.

Via C. Janssen

IT-04010 Borgo San Michele

Latina

Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganj za zdravila za uporabo v humani medicini je treba posodobljen RMP predložiti hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

• POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete
rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/X/XX/XXX/XXX

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

EDURANT 25 mg

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA VSEBNIKU

1. IME ZDRAVILA

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete
rilpivirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/X/XX/XXX/XXX

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

EDURANT 25 mg filmsko obložene tablete rilpivirin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

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

1. KAJ JE ZDRAVILO EDURANT IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

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

To zdravilo ne pozdravi okužbe s HIV. Kljub jemanju zdravila EDURANT se lahko pojavijo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo s HIV. Še vedno lahko z virusom okužite tudi druge ljudi, zato je pomembno, da uporabljate ukrepe za preprečevanje prenosa virusa.

Zdravilo EDURANT se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili proti HIV za zdravljenje odraslih, starejših od 18 let, okuženih s HIV, ki še nikoli niso prejeli zdravil proti HIV.

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

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO EDURANT

Ne jemljite zdravila EDURANT

- če ste alergični (preobčutljivi) na rilpivirin ali katerikoli sestavino zdravila EDURANT. Te druge sestavine zdravila so naštet v poglavju 6.

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

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

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

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

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila EDURANT

Zdravilo EDURANT okužbe s HIV ne pozdravi dokončno. Zdravilo sodeluje pri zmanjševanju količine virusa v krvi. Med jemanjem zdravila EDURANT še vedno obstaja tveganje prenosa HIV na druge osebe s spolnim odnosom ali okuženo krvjo. Za preprečevanje prenosa bolezni na druge pri spolnih odnosih ali z okuženo krvjo je še naprej treba uporabljati ustrezno zaščito (na primer kondom).

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo EDURANT, lahko pride do okužb ali drugih bolezni, ki so povezane z okužbo s HIV. Poskrbite za redne preglede pri zdravniku.

Zdravilo EDURANT ni primerno za otroke in mladostnike, saj niso ustrezno preučili uporabe zdravila pri bolnikih, mlajših od 18 let.

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

Zagotovo se pogovorite z zdravnikom

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

- Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli **težave z jetri**, med drugim hepatitis B in/ali C in/ali **težave z ledvicami**. Zdravnik bo morda ovrednotil, kako hudo bolezen jeter ali ledvic imate, preden se bo odločil, ali lahko jemljete zdravilo EDURANT ali ne.
- Zdravniku povejte, če opazate **spremembe v obliki telesa ali razporedu maščevja**. Če jemljete zdravilo EDURANT lahko pride do kopičenja, izgube ali prerazporeditve telesnega maščevja.
- Takoj obvestite zdravnika, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe**. Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, ki so imeli oportunistično okužbo kdaj prej, se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo simptomi in znaki vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Domnevajo, da do tovrstnih zapletov pride zaradi hitrega izboljšanja imunskih odzivov, ki so odraz zdravljenja HIV okužbe in telesu omogočajo, da se spopade z okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov in znakov.

Jemanje drugih zdravil

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

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

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi, če ste ga dobili brez recepta (na primer zeliščne pripravke, ki jih lahko dobite brez recepta).

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

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

- klaritromicin, eritromicin, troleandomicin (antibiotiki)

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

Jemanje zdravila EDURANT skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo EDURANT morate jemati skupaj z obrokom. To je pomembno, da dosežete pravo koncentracijo učinkovine v telesu. Hranljiva pijača (na primer proteinski napitek) ne nadomesti obroka. Glejte poglavje 3 “Kako jemati zdravilo EDURANT”.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, takoj povejte zdravniku. Nosečnice ne smejo jemati zdravila EDURANT, razen če jim to posebej naroči zdravnik.

Matere, ki so okužene s HIV, ne smejo dojiti, saj bi z mlekom lahko okužile otroka.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila EDURANT

Zdravilo EDURANT vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO EDURANT

Pri jemanju zdravila EDURANT natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Navodila za pravilno uporabo pri odraslih (starih > 18 let)

Priporočeni odmerek zdravila EDURANT je ena tableta enkrat na dan.

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

Posebna pozornost je potrebna v dveh primerih:

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

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

Odstranjevanje za otroke varne zaporkе



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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila EDURANT, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo EDURANT

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

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

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

Ne prenehajte jemati zdravila EDURANT

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

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

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

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

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- spremembe rezultatov jetrnega testa (aminotransferaze)
- glavobol
- slabost.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- depresija, depresivno razpoloženje
- nenormalne sanje, težave s spanjem (nespečnost), nenormalne sanje, motnje spanja
- omotičnost, zaspanost
- bolečine v trebuhu, bruhanje, neprijeten občutek v želodcu, suha usta
- izpuščaji
- utrujenost.

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)

- depresivno razpoloženje
- omotičnost, zaspanost
- bruhanje, neprijeten občutek v trebuhu
- znaki ali simptomi vnetja ali okužbe (sindrom obnove imunskega odgovora).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA EDURANT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila EDURANT ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vsebniku poleg oznak Uporabno do in EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo EDURANT

- Zdravilna učinkovina je rilpivirin v obliki rilpivirinijevega klorida. Ena tableta zdravila EDURANT vsebuje rilpivirinijev klorid v količini, ki ustreza 25 mg rilpivirina.
- Pomožne snovi v sredici filmsko obložene tablete so laktoza monohidrat, premrežen natrijev karmelozat, povidon K30, polisorbata 20, silicificirana mikrokristalna celuloza in magnezijev stearat. Filmska obloga vsebuje laktozo monohidrat, hipromelozo 2910 6 mPas, titanov dioksid E171, makrogol 3000 in triacetin.

Izgled zdravila EDURANT in vsebina pakiranja

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

Plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Janssen-Cilag SpA.
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04010 Latina
Italija

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV/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-Ħal-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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

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,
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Bauskas iela 58A-3
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,
corp A2, etaj 5
București 013714 - RO
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.
Plynárenská 7/B
SK-824 78 Bratislava
Tel: +421 233 552 600

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

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