

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EDURANT 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje rilpivirin-hydrochlorid odpovídající 25 mg rilpivirinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 56 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až téměř bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta o průměru 6,4 mm s vyraženým „TMC“ na jedné straně a „25“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

EDURANT v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 25 kg bez známých mutací spojených s rezistencí ke třídě nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI) a s virovou náloží $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kopií/ml (viz body 4.4 a 5.1).

Při užívání přípravku EDURANT je nutno se řídit testováním genotypové rezistence (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku EDURANT u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 25 kg je **jedna** 25mg tableta, která se užívá jednou denně. EDURANT **se musí užívat spolu s jídlem** (viz bod 5.2).

Dispergovatelné tablety

Přípravek EDURANT je také k dispozici jako 2,5mg dispergovatelné tablety pro pediatrické pacienty ve věku 2 roky až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 14 kg a méně než 25 kg. Doporučená dávka přípravku EDURANT u těchto pediatrických pacientů je založena na tělesné hmotnosti. Byl pozorován rozdíl v biologické dostupnosti potahované tablety 1x 25 mg a dispergovatelných tablet 10x 2,5 mg, proto nejsou zaměnitelné.

Úprava dávkování

U pacientů užívajících současně rifabutin má být dávka přípravku EDURANT zvýšena na 50 mg (dvě tablety po 25 mg) jednou denně. Pokud je současné podávání rifabutinu ukončeno, dávka přípravku EDURANT má být snížena na 25 mg jednou denně (viz bod 4.5.).

Vynechaná dávka

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku EDURANT a vzpomene si na to do 12 hodin od obvyklého užití, musí přípravek užít co nejdříve spolu s jídlem a dále pokračovat podle normálního dávkovacího schématu. Jestliže pacient zapomene užít dávku přípravku EDURANT a vzpomene si na to po více než 12 hodinách od obvyklého užití, vynechanou dávku neužije, ale pokračuje podle obvyklého dávkovacího režimu.

Zvrací-li pacient během 4 hodin po užití tohoto přípravku, užije další tabletu přípravku EDURANT spolu s jídlem. Zvrací-li pacient po více než 4 hodinách od užití tohoto přípravku, není třeba užít náhradní dávku přípravku EDURANT až do příští pravidelně naplánované dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Informace týkající se užití přípravku EDURANT u pacientů ve věku > 65 let jsou omezené. U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku EDURANT (viz bod 5.2). EDURANT musí tato populace užívat s opatrností.

Porucha funkce ledvin

EDURANT byl studován zejména u pacientů s normální funkcí ledvin. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin je nutno rilpivirin užívat s opatrností. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin lze kombinaci rilpivirinu se silným inhibítozem CYP3A (např. inhibítozem HIV proteázy potencovaným ritonavirem) užít pouze, pokud přínos převyšuje riziko (viz bod 5.2).

Léčba rilpivirinem vedla k předčasnému malému zvýšení hladin kreatininu v séru; tento nárůst se během času neměnil a nepovažuje se za klinicky významný (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

O užívání přípravku EDURANT u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A nebo B) je omezené množství informací. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užívat EDURANT s opatrností. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nebyl EDURANT studován. Z tohoto důvodu se EDURANT u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku EDURANT u dětí mladších než 2 roky nebo s tělesnou hmotností méně než 14 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Těhotenství

Během těhotenství byly pozorovány nižší expozice rilpivirinu, proto musí být pečlivě sledována virová nálož. Jinak lze zvážit přechod na jiný ART režim (viz body 4.4, 4.6, 5.1 a 5.2).

Způsob podání

EDURANT se užívá perorálně jednou denně **spolu s jídlem** (viz bod 5.2). Doporučuje se polykat potahované tablety celé s vodou, nekousat je, ani nedrtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

EDURANT se nesmí podávat spolu s dále uvedenými léčivými přípravky, protože se může objevit významný pokles koncentrací rilpivirinu v plazmě (vzhledem k indukci enzymů CYP3A nebo zvýšení pH v žaludku), což může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku EDURANT (viz bod 4.5):

- antiepileptika karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin;
- antituberkulotika rifampicin, rifapentin;
- inhibitory protonové pumpy jako omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- systémově podávaný glukokortikoid dexamethason, s výjimkou léčby jednou dávkou;
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Virologické selhání a vývoj rezistence

EDURANT nebyl hodnocen u pacientů s předchozím virologickým selháním při jiné antiretrovirové léčbě. Seznam mutací spojených s rezistencí na rilpivirin uvedený v bodu 5.1 je vodítkem pouze pro užití přípravku EDURANT u dosud neléčené populace.

Podle souhrnné analýzy účinnosti z hodnocení fáze 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE) u dospělých po dobu 96 týdnů léčby bylo u pacientů léčených rilpivirinem s počáteční virovou náloží > 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml větší riziko virologického selhání (18,2 % u rilpivirinu proti 7,9 % u efavirenzu) ve srovnání s pacienty s počáteční virovou náloží ≤ 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml (5,7 % u rilpivirinu proti 3,6 % u efavirenzu). Vyšší riziko virologického selhání bylo pozorováno ve větvi s rilpivirinem v prvních 48 týdnech těchto hodnocení (viz bod 5.1). U pacientů s počáteční virovou náloží > 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml, u kterých došlo k virovému selhání, se objevil vyšší podíl rezistence ke třídě nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI) vyvolané léčbou. Rezistence spojená s lamivudinem/emtricitabinem se vyvinula více u pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání na rilpivirin, než u pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání při léčbě efavirenzem (viz bod 5.1).

Nález u dospívajících a pediatrických pacientů v klinickém hodnocení TMC278-C213 byly celkově v souladu s těmito daty. V klinickém hodnocení TMC278HTX2002 nebyla pozorována žádná virologická selhání (podrobné informace viz bod 5.1).

Léčení rilpivirinem mají být pouze pacienti s pravděpodobně dobrou adherencí k antiretrovirové léčbě, protože suboptimální adherence může vést k rozvoji rezistence a ke ztrátě budoucích možností léčby.

Podobně jako u jiných antiretrovirových léčivých přípravků je nutno se při užívání rilpivirinu řídit testováním rezistence (viz bod 5.1).

Kardiovaskulární systém

V supratherapeutických dávkách (75 a 300 mg jednou denně) byl rilpivirin spojen s prodloužením QTc intervalu na elektrokardiogramu (EKG) (viz body 4.5, 4.8 a 5.2). EDURANT v doporučené dávce 25 mg

jednou denně není spojen s klinicky významným účinkem na QTc. EDURANT je nutno užívat s opatrností při současném podávání s léčivými přípravky se známým rizikem torsade de pointes.

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí se může při zahájení CART vyskytnout zánětlivá reakce vyvolaná asymptomatickými nebo reziduálními oportunními patogeny, která může být příčinou závažných klinických stavů nebo zhoršení symptomů. Reakce tohoto typu byly obvykle pozorovány během prvních týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná bakterií *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny, a pokud je to nutné, zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Těhotenství

Přípravek EDURANT lze užívat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje jeho potenciální riziko. Nízké expozice rilpivirinu byly pozorovány při užívání v dávce 25 mg jednou denně během těhotenství. Ve studiích fáze 3 souvisela nižší expozice rilpivirinu podobná té během těhotenství se zvýšeným rizikem virologického selhání, proto musí být pečlivě sledována virová nálož (viz body 4.6, 5.1 a 5.2). Alternativně je možné zvážit přechod na jiný ART režim.

Důležité informace o některých složkách přípravku EDURANT

EDURANT obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici rilpivirinu

Rilpivirin je primárně metabolizován cytochromem P450 (CYP)3A. Léčivé přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A, mohou proto ovlivňovat clearance rilpivirinu (viz bod 5.2). Při současném podávání rilpivirinu a léčivých přípravků, které indukují CYP3A, bylo pozorováno snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě, což může snížit terapeutický účinek rilpivirinu.

Při současném podávání rilpivirinu a léčivých přípravků, které inhibují CYP3A, bylo pozorováno zvýšení koncentrace rilpivirinu v plazmě.

Současné podávání rilpivirinu a léčivých přípravků, které zvyšují pH v žaludku, může vést ke snížení koncentrací rilpivirinu v plazmě, což může případně snížit terapeutický účinek přípravku EDURANT.

Léčivé přípravky, které jsou ovlivněny užitím rilpivirinu

Nepředpokládá se, že by rilpivirin v doporučené dávce měl klinicky významný vliv na expozici léčivým přípravkům metabolizovaným enzymy CYP.

Rilpivirin inhibuje *in vitro* P-glykoprotein (IC₅₀ je 9,2 μmol). V klinické studii neovlivňoval rilpivirin významně farmakokinetiku digoxinu. Nelze však úplně vyloučit, že rilpivirin může zvýšit expozici jiným léčivým přípravkům transportovaným P-glykoproteinem, které jsou citlivější k inhibici P-gp ve střevě, např. dabigatran-etexilátu.

Rilpivirin je *in vitro* inhibitor transportního systému MATE-2K s $IC_{50} < 2,7$ nM. Klinický význam tohoto poznatku není v současné době znám.

Známé a teoretické interakce s vybranými antiretrovirovými a neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka interakcí

Studie interakcí byly provedeny jen u dospělých.

Interakce mezi rilpivirinem a současně podávanými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“, neaplikovatelné „NA“, interval spolehlivosti jako „CI“).

Tabulka 1: INTERAKCE A DOPORUČENÁ DÁVKA S DALŠÍMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY		
Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce Průměrná geometrická změna (%)	Doporučení pro současné podávání
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirové látky		
<i>HIV NRTI/N[<i>t</i>]/RTI</i>		
Didanosin* [#] 400 mg jednou denně	AUC didanosinu ↑ 12 % C_{min} didanosinu NA C_{max} didanosinu ↔ AUC rilpivirinu ↔ C_{min} rilpivirinu ↔ C_{max} rilpivirinu ↔	Není nutná úprava dávkování. Didanosin je nutno podávat alespoň dvě hodiny před nebo alespoň čtyři hodiny po podání rilpivirinu.
Tenofovir disoproxil * [#] 245 mg jednou denně	AUC tenofoviru ↑ 23 % C_{min} tenofoviru ↑ 24 % C_{max} tenofoviru ↑ 19 % AUC rilpivirinu ↔ C_{min} rilpivirinu ↔ C_{max} rilpivirinu ↔	Není nutná úprava dávkování.
Další NRTI (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin a zidovudin)	Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.	Není nutná úprava dávkování.
<i>HIV NNRTI</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Nebylo studováno.	Současné podávání rilpivirinu s dalšími NNRTI se nedoporučuje.
<i>HIV PI – se současným podáním nízké dávky ritonaviru</i>		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg jednou denně	AUC darunaviru ↔ C_{min} darunaviru ↓ 11 % C_{max} darunaviru ↔ AUC rilpivirinu ↑ 130 % C_{min} rilpivirinu ↑ 178 % C_{max} rilpivirinu ↑ 79 % (inhibice enzymů CYP3A)	Současné užívání rilpivirinu s PI potencovanými ritonavirem způsobuje zvýšení koncentrace rilpivirinu v plazmě, ale není nutná úprava dávkování.

Lopinavir/ritonavir (měkké želatinové tobolky)*# 400/100 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↔ C _{min} lopinaviru ↓ 11 % C _{max} lopinaviru ↔ AUC rilpivirinu ↑ 52 % C _{min} rilpivirinu ↑ 74 % C _{max} rilpivirinu ↑ 29 % (inhibice enzymů CYP3A)	
Další potencované PI (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sachinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Nebylo studováno.	
<i>HIV PI – bez současného podání nízké dávky ritonaviru</i>		
Nepotencované PI (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Nebylo studováno. Očekává se vyšší expozice rilpivirinu. (inhibice enzymů CYP3A)	Není nutná úprava dávkování.
<i>Antagonisté CCR5</i>		
Maravirok	Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.	Není nutná úprava dávkování.
<i>HIV inhibitory integrázy</i>		
Raltegravir*	AUC raltegraviru ↑ 9 % C _{min} raltegraviru ↑ 27 % C _{max} raltegraviru ↑ 10 % AUC rilpivirinu ↔ C _{min} rilpivirinu ↔ C _{max} rilpivirinu ↔	Není nutná úprava dávkování.
Další antiretrovirové látky		
Ribavirin	Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.	Není nutná úprava dávkování.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25% rilpivirin C _{max} ↔	Není nutná úprava dávkování.
DALŠÍ LÁTKY		
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nesmí užívat v kombinaci s těmito antiepileptiky, protože současné podání může vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).

AZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol* [#] 400 mg jednou denně	AUC ketokonazolu ↓ 24 % C_{min} ketokonazolu ↓ 66 % C_{max} ketokonazolu ↔ (indukce CYP3A vzhledem k vysoké dávce rilpivirinu v tomto hodnocení) AUC rilpivirinu ↑ 49 % C_{min} rilpivirinu ↑ 76 % C_{max} rilpivirinu ↑ 30 % (inhibice enzymů CYP3A)	Při doporučené dávce 25 mg jednou denně není při současném podávání rilpivirinu s ketokonazolem nutná úprava dávkování.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Nebylo studováno. Současné užívání přípravku EDURANT s azolovými antimykotiky může způsobit zvýšení koncentrací rilpivirinu v plazmě. (inhibice enzymů CYP3A)	Není nutná úprava dávkování.
TUBERKULOSTATIKA		
Rifabutin* 300 mg jednou denně[†] 300 mg jednou denně (+25 mg rilpivirinu jednou denně) 300 mg jednou denně (+50 mg rilpivirinu jednou denně)	AUC rifabutinu ↔ C_{min} rifabutinu ↔ C_{max} rifabutinu ↔ AUC 25-<i>O</i>-desacetyl-rifabutinu ↔ C_{min} 25-<i>O</i>-desacetyl-rifabutinu ↔ C_{max} 25-<i>O</i>-desacetyl-rifabutinu ↔ AUC rilpivirinu ↓ 42 % C_{min} rilpivirinu ↓ 48 % C_{max} rilpivirinu ↓ 31 % AUC rilpivirinu ↑ 16 %* C_{min} rilpivirinu ↔* C_{max} rilpivirinu ↑ 43 %* * ve srovnání s 25 mg rilpivirinu podávaného samostatně jednou denně (indukce enzymů CYP3A)	Během současného podávání rilpivirinu s rifabutinem má být dávka rilpivirinu zvýšena z 25 mg jednou denně na 50 mg jednou denně. Pokud je současné podávání rifabutinu ukončeno, dávka rilpivirinu má být snížena na 25 mg jednou denně.
Rifampicin* [#] 600 mg jednou denně	AUC rifampicinu ↔ C_{min} rifampicinu NA C_{max} rifampicinu ↔ AUC 25-desacetyl-rifampicinu ↓ 9 % C_{min} 25-desacetyl-rifampicinu NA C_{max} 25-desacetyl-rifampicinu ↔ AUC rilpivirinu ↓ 80 % C_{min} rilpivirinu ↓ 89 % C_{max} rilpivirinu ↓ 69 % (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nesmí užívat v kombinaci s rifampicinem, protože současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
Rifapentin	Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nesmí užívat v kombinaci s rifapentinem, protože současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).

MAKROLIDOVÁ ANTIBIOTIKA		
Klarithromycin Erythromycin	Nebylo studováno. Očekává se zvýšená expozice rilpivirinu. (inhibice enzymů CYP3A)	Je-li to možné, je třeba zvážit jinou variantu, jako azithromycin.
GLUKOKORTIKOIDY		
Dexamethason (systémově podávaný, s výjimkou užití jednorázové dávky)	Nebylo studováno. Očekávají se na dávce závislé poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nesmí užívat v kombinaci se systémově podávaným dexamethasonem (s výjimkou jednorázové dávky), protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3). Zejména pro dlouhodobé použití je nutno uvažovat o jiných variantách.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol*# 20 mg jednou denně	AUC omeprazolu ↓ 14 % C _{min} omeprazolu NA C _{max} omeprazolu ↓ 14 % AUC rilpivirinu ↓ 40 % C _{min} rilpivirinu ↓ 33 % C _{max} rilpivirinu ↓ 40 % (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)	Rilpivirin se nesmí užívat v kombinaci s inhibitory protonové pumpy, protože současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)	
ANTAGONISTÉ H ₂ -RECEPTORŮ		
Famotidin*# 40 mg jednorázová dávka užitá 12 hodin před rilpivirinem	AUC rilpivirinu ↓ 9 % C _{min} rilpivirinu NA C _{max} rilpivirinu ↔	Kombinaci rilpivirinu a antagonisty H ₂ -receptorů je nutno užívat se zvláštní opatrností. Je možné užít pouze antagonisty H ₂ -receptorů, které lze dávkovat jednou denně. Je nutné užít přísné dávkovací schema s užitím antagonisty H ₂ -receptorů alespoň 12 hodin před užitím nebo alespoň 4 hodin po užití rilpivirinu.
Famotidin*# 40 mg jednorázová dávka užitá 2 hodiny před rilpivirinem	AUC rilpivirinu ↓ 76 % C _{min} rilpivirinu NA C _{max} rilpivirinu ↓ 85 % (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)	
Famotidin*# 40 mg jednorázová dávka užitá 4 hodiny po rilpivirinu	AUC rilpivirinu ↑ 13 % C _{min} rilpivirinu NA C _{max} rilpivirinu ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nebylo studováno. (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)	

ANTACIDA		
Antacida (např. hydroxid hlinitý nebo hořečnatý, uhličitán vápenatý)	Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)	Kombinaci rilpivirinu a antacida je nutno užívat se zvláštní opatrností. Antacida lze podávat minimálně 2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po rilpivirinu.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon* 60 - 100 mg jednou denně, individualizovaná dávka	AUC R(-) methadonu ↓ 16 % C _{min} R(-) methadonu ↓ 22 % C _{max} R(-) methadonu ↓ 14 % AUC rilpivirinu ↔* C _{min} rilpivirinu ↔* C _{max} rilpivirinu ↔* * na základě historických kontrol	Při zahájení současného podávání methadonu s rilpivirem není nutná úprava dávkování. Doporučuje se však klinické monitorování, protože udržovací léčbu methadonem je u některých pacientů nutno upravovat.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin*	AUC digoxinu ↔ C _{min} digoxinu NA C _{max} digoxinu ↔	Není nutná úprava dávkování.
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran-etexilát	Nebylo studováno. Riziko zvýšení koncentrací dabigatranu v plazmě nelze vyloučit. (inhibice P-gp ve střevě)	Kombinaci rilpivirinu a dabigatran-etexilátu je nutno užívat s opatrností.
ANTIDIABETIKA		
Metformin* 850 mg jednorázová dávka	AUC metforminu ↔ C _{min} metforminu NA C _{max} metforminu ↔	Není nutná úprava dávkování.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nesmí užívat současně s přípravky s obsahem třezalky tečkované, protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol* [#] 500 mg jednorázová dávka	AUC paracetamolu ↔ C _{min} paracetamolu NA C _{max} paracetamolu ↔ AUC rilpivirinu ↔ C _{min} rilpivirinu ↑ 26 % C _{max} rilpivirinu ↔	Není nutná úprava dávkování.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Ethinylestradiol* 0,035 mg jednou denně Norethisteron* 1 mg jednou denně	AUC ethinylestradiolu ↔ C _{min} ethinylestradiolu ↔ C _{max} ethinylestradiolu ↑ 17 % AUC norethisteronu ↔ C _{min} norethisteronu ↔ C _{max} norethisteronu ↔ AUC rilpivirinu ↔* C _{min} rilpivirinu ↔* C _{max} rilpivirinu ↔* * na základě historických kontrol	Není nutná úprava dávkování.

INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Atorvastatin* [#] 40 mg jednou denně	AUC atorvastatinu ↔ C _{min} atorvastatinu ↓ 15 % C _{max} atorvastatinu ↑ 35 % AUC rilpivirinu ↔ C _{min} rilpivirinu ↔ C _{max} rilpivirinu ↓ 9 %	Není nutná úprava dávkování.
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil* [#] 50 mg jednorázová dávka	AUC sildenafilu ↔ C _{min} sildenafilu NA C _{max} sildenafilu ↔ AUC rilpivirinu ↔ C _{min} rilpivirinu ↔ C _{max} rilpivirinu ↔	Není nutná úprava dávkování.
Vardenafil Tadalafil	Nebylo studováno.	Není nutná úprava dávkování.

* Interakce mezi rilpivirem a léčivým přípravkem byly vyhodnoceny v rámci klinického hodnocení. Ostatní zmíněné lékové interakce se předpokládají.

[#] Toto hodnocení interakcí bylo provedeno s dávkou vyšší než je doporučená dávka rilpivirinu, aby se posoudil maximální vliv na současně podávaný léčivý přípravek. Doporučené dávkování je aplikovatelné na doporučenou dávku rilpivirinu 25 mg jednou denně.

[†] Tato studie interakcí byla provedena s dávkou vyšší než je doporučená dávka rilpivirinu.

Léčivé přípravky prodlužující QT

O farmakodynamické interakci mezi rilpivirem a léčivými přípravky, které prodlužují QTc interval na EKG, je dostupné omezené množství informací. V hodnocení se zdravými dobrovolníky se ukázalo, že supratherapeutické dávky rilpivirinu (75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně) prodlužují QTc interval na EKG (viz bod 5.2). EDURANT je nutno užívat s opatrností při současném podávání s přípravky s rizikem torsade de pointes.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Malé množství údajů o těhotných ženách (výsledky z 300-1000 těhotenství) nenaznačuje žádnou malformativní nebo fetoneonatalní toxicitu rilpivirinu (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). Nižší expozice rilpivirinu byly pozorovány během těhotenství, proto musí být pečlivě sledována virová nálož.

Studie na zvířatech neukazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Pokud je to nutné, lze zvážit užívání rilpivirinu v průběhu těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se rilpivirin vylučuje do mateřského mléka. Rilpivirin se vylučuje do mléka potkanů. Z důvodů možných nežádoucích účinků u kojených dětí, mají být matky poučeny, že nemají kojit, pokud užívají rilpivirin.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

Fertilita

U lidí nejsou dostupné žádné údaje o účincích rilpivirinu na fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány klinicky významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

EDURANT nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně u některých pacientů užívajících EDURANT byly pozorovány únava, závrať a somnolence, což je nutno vzít v úvahu při posuzování schopnosti pacienta řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Během programu klinického vývoje (1 368 pacientů z kontrolovaných studií fáze 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE)) zaznamenalo 55,7 % subjektů nejméně jeden nežádoucí účinek (viz bod 5.1). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (NÚ) (≥ 2 %), které byly nejméně střední závažnosti, byly deprese (4,1 %), bolesti hlavy (3,5 %), nespavost (3,5 %), vyrážka (2,3 %) a bolesti břicha (2,0 %). Nejčastější závažné NÚ související s léčbou byly hlášeny u 7 (1,0 %) pacientů léčených rilpivirinem. Medián doby expozice u pacientů v rameni s rilpivirinem byl 104,3 týdne a v rameni s efavirenzem 104,1 týdne. Většina nežádoucích účinků se vyskytla během prvních 48 týdnů léčby.

Vybrané klinické laboratorní abnormality (stupně 3 nebo 4), které se objevily u pacientů během léčby přípravkem EDURANT považované za NÚ, byly zvýšení pankreatické amylázy (3,8 %), zvýšení AST (2,3 %), zvýšení ALT (1,6 %), zvýšení LDL cholesterolu (nalačno, 1,5 %), snížení počtu leukocytů (1,2 %), zvýšení lipázy (0,9 %), zvýšení bilirubinu (0,7 %), zvýšení triacylglycerolů (nalačno, 0,6 %), snížení hemoglobinu (0,1 %), snížení počtu trombocytů (0,1 %) a zvýšení celkového cholesterolu (nalačno, 0,1 %).

Přehledný souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů léčených rilpivirinem jsou uvedeny v Tabulce 2. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající frekvencí.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u antiretrovirové léčby rilpivirinem dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (souhrnné údaje z hodnocení po 96 týdnech studie fáze 3 ECHO a THRIVE) n = 686		
Třídy orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky (Rilpivirin + BR)
Poruchy krve a lymfatického systému	časté	snížení počtu leukocytů snížení hemoglobinu snížení počtu trombocytů
Poruchy imunitního systému	méně časté	syndrom imunitní reaktivace
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	zvýšení celkového cholesterolu (nalačno) zvýšení LDL cholesterol (nalačno)

	časté	snížení chuti k jídlu zvýšení triacylglycerolů (nalačno)
Psychiatrické poruchy	velmi časté	nespavost
	časté	abnormální sny deprese poruchy spánku depresivní nálada
Poruchy nervového systému	velmi časté	bolest hlavy závratě
	časté	somnolence
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	nauzea zvýšení pankreatické amylázy
	časté	bolest břicha zvracení zvýšení lipázy diskomfort v oblasti břicha sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	velmi časté	zvýšení aminotransferáz
	časté	zvýšení bilirubinu
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava

BR = základní léčba

n = počet pacientů

Laboratorní abnormality

Ve skupině s rilpivirinem byla podle analýzy hodnocení fáze 3 ECHO a THRIVE po 96 týdnech střední změna oproti výchozí hodnotě u celkového cholesterolu (nalačno) 5 mg/dl, u HDL cholesterolu (nalačno) 4 mg/dl, u LDL cholesterolu (nalačno) 1 mg/dl a u triglyceridů (nalačno) -7 mg/dl.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace (ve věku 12 let do méně než 18 let)

Kohorta 1 klinického hodnocení TMC278-C213

Posouzení bezpečnosti je založeno na analýze kohorty 1 ve 48. týdnu otevřené jednoramenné studie fáze 2, TMC278-C213, ve které 36 dosud neléčených dospívajících pacientů s tělesnou hmotností nejméně 32 kg infikovaných virem HIV-1 dostávalo rilpivirin (25 mg jednou denně) v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami (viz bod 5.1). Medián doby expozice u pacientů byl 63,5 týdne. Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu nežádoucích účinků. Nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky v porovnání s těmi, které se vyskytly u dospělých.

Většina nežádoucích účinků byla stupně 1 nebo 2. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u kohorty 1 ve studii TMC278-C213 (všechny stupně, $\geq 10\%$) byly bolest hlavy (19,4 %), deprese (19,4 %), somnolence

(13,9 %) a nauzea (11,1 %). Nebyly hlášeny odchylky laboratorních testů pro AST/ALT stupně 3 – 4 nebo nežádoucí účinky zvýšení aminotransferáz stupně 3 – 4.

V analýze kohorty 1 studie TMC278-C213 u dospívajících nebyly ve 240. týdnu zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

Pediatrická populace (2 roky až méně než 12 let věku)

Kohorta 2 klinického hodnocení TMC278-C213

Kohorta 2 jednoramenného, otevřeného klinického hodnocení fáze 2, TMC278-C213, byla navržena k vyhodnocení bezpečnosti rilpivirinu v dávkách 12,5, 15 a 25 mg jednou denně upravených podle tělesné hmotnosti u pacientů infikovaných HIV-1 (ve věku 6 až méně než 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 17 kg) dosud neléčených antiretrovirovou terapií (viz bod 5.1). Medián trvání expozice u pacientů v analýze ke 48. týdnu (včetně prodloužení po 48. týdnu) byl 69,5 (rozmezí 35 až 218) týdne.

Všechny nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné. Nežádoucími účinky hlášenými u nejméně 2 účastníků, bez ohledu na závažnost, byly: snížení chuti k jídlu (3/18; 16,7 %), zvracení (2/18; 11,1 %), zvýšení ALT (2/18; 11,1 %), zvýšení AST (2/18; 11,1 %) a vyrážka (2/18; 11,1 %). Žádný pacient nepřerušil léčbu z důvodu nežádoucích účinků. V porovnání s nežádoucími účinky pozorovanými u dospělých nebyly žádné nové nežádoucí účinky zjištěny.

TMC278HTX2002

Jednoramenné, otevřené klinické hodnocení fáze 2, TMC278HTX2002, bylo navrženo k vyhodnocení bezpečnosti rilpivirinu v dávkách 12,5, 15 a 25 mg jednou denně upravených na tělesnou hmotnost u virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1 (ve věku 2 roky až méně než 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg) (viz bod 5.1). Medián trvání expozice u pacientů v analýze ke 48. týdnu byl 48,4 (rozmezí 47 až 52) týdne.

Všechny nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné. Nežádoucími účinky hlášenými u nejméně 2 účastníků, bez ohledu na závažnost, byly: zvracení (4/26; 15,4 %), bolesti břicha (3/26; 11,5 %), nauzea (2/26; 7,7 %), zvýšení ALT (3/26; 11,5 %), zvýšení AST (2/26; 7,7 %) a snížení chuti k jídlu (2/26; 7,7 %). Žádný pacient nepřerušil léčbu z důvodu nežádoucích účinků. V porovnání s nežádoucími účinky pozorovanými u dospělých nebyly žádné nové nežádoucí účinky zjištěny.

Bezpečnost a účinnost rilpivirinu u dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností méně než 14 kg nebyly stanoveny.

Další zvláštní populace

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

U pacientů infikovaných také virem hepatitidy B nebo C léčených rilpivirinem byla incidence zvýšení jaterních enzymů vyšší než u pacientů léčených rilpivirinem, kteří neměli souběžnou nákazu. Stejný nález byl také ve skupině s efavirenzem. Farmakokinetická expozice rilpivirinu u souběžně infikovaných pacientů byla srovnatelná s expozicí bez souběžné nákazy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadoucucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Na léčbu předávkování přípravkem EDURANT není specifické antidotum. Zkušenost s předávkováním rilpivirinem u lidí je omezená. Symptomy předávkování mohou zahrnovat bolesti hlavy, nauzeu, závratě a/nebo abnormální sny. Léčba předávkování rilpivirinem spočívá v obecných podpůrných opatřeních, včetně monitorování vitálních funkcí a EKG (interval QT) a sledování klinického stavu pacienta. Další léčba má probíhat dle klinické indikace nebo podle doporučení Toxikologického informačního centra, tam kde je k dispozici. Vzhledem k tomu, že se rilpivirin silně váže na bílkoviny plazmy, je nepravděpodobné, že by dialýza vedla k významnému odstranění léčivé látky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), ATC kód: J05AG05

Mechanismus účinku

Rilpivirin je diarylpyrimidin NNRTI viru HIV-1. Účinnost rilpivirinu je způsobena nekompetitivní inhibicí HIV-1 reverzní transkriptázy (RT). Rilpivirin neinhibuje lidské celulární DNA polymerázy α , β a γ .

Antivirová aktivita *in vitro*

Rilpivirin vykazuje účinnost proti laboratorním kmenům divokého typu viru HIV-1 v akutně infikovaných T-buněčných liniích s mediánem EC_{50} pro HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Ačkoli se u rilpivirinu *in vitro* prokázala omezená účinnost proti HIV-2 s hodnotou EC_{50} v rozmezí 2 510 až 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml), léčba infekce HIV-2 rilpivirinem se nedoporučuje, protože neexistují klinické údaje.

U rilpivirinu se prokázala také antivirová účinnost proti širokému spektru HIV-1 primárních izolátů skupiny M (subtypy A, B, C, D, F, G, H) s EC_{50} v rozmezí 0,07 až 1,01 nM (0,03 až 0,37 ng/ml) a primárních izolátů skupiny O s EC_{50} v rozmezí 2,88 až 8,45 nM (1,06 až 3,10 ng/ml).

Rezistence

Buněčné kultury

Kmeny rezistentní k rilpivirinu byly vyselektovány v buněčných kulturách počínaje divokým typem HIV-1 různých původů a subtypů až po NNRTI rezistentní HIV-1. Nejčastěji pozorované mutace spojené s rezistencí, které se vyskytly, zahrnovaly L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

Rezistence rilpivirinu byla stanovena jako násobná změna v hodnotě EC_{50} (FC) nad biologickou limitní hodnotou (rozhraní)(BCO) vzorku.

Dosud neléčení dospělí pacienti

Pro analýzu rezistence byla užitá širší definice virologického selhání než pro primární analýzu účinnosti. Podle souhrnné analýzy rezistence ve 48. týdnu z hodnocení fáze 3 mělo 62 (z celkových 72) virologických selhání ve skupině s rilpivirinem údaje o rezistenci na počátku a v době selhání. V této analýze byly mutace spojené s rezistencí (RAM) k NNRTI, které se vyvinuly alespoň při 2 virologických selháních rilpivirinu: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. Ve studiích přítomnost mutací V90I a V189I na počátku neovlivňovala odpověď. Substituce E138K se objevila nejčastěji během léčby rilpivirinem obvykle v kombinaci se substitucí M184I. V analýze ve 48. týdnu mělo 31 ze 62 virologických selhání rilpivirinu současně RAM k NNRTI a NRTI; 17 z těchto 31 mělo kombinaci E138K a M184I. Nejčastější mutace byly totožné v analýzách ve 48. týdnu a v 96. týdnu.

Podle souhrnné analýzy rezistence v 96. týdnu byly pozorovány nižší podíly virologického selhání v druhých 48 týdnech než během prvních 48 týdnů léčby. Podle souhrnné analýzy od 48. do 96. týdne se vyskytlo 24 (3,5 %) dalších virologických selhání ve skupině s rilpivirinem a 14 (2,1 %) dalších virologických selhání ve skupině s efavirenzem. Z těchto virologických selhání 9/24, resp. 4/14 bylo u pacientů s počáteční virovou náloží < 100 000 kopií/ml.

Dosud neléčení pediatričtí pacienti ve věku 12 až méně než 18 let

V analýze rezistence ve 240. týdnu u kohorty 1 studie TMC278-C213 byly mutace související s rezistencí na rilpivirin (RAM) pozorovány u 46,7 % (7/15) subjektů s virologickým selháním a genotypovými údaji po zahájení studie. Všechny subjekty s mutacemi souvisejícími s rezistencí na rilpivirin rovněž měly v posledním časovém bodě s genotypovými údaji nejméně 1 mutaci související s rezistencí na NRTI.

Dosud neléčení pediatričtí pacienti ve věku 6 až méně než 12 let

V závěrečné analýze rezistence u kohorty 2 studie TMC278-C213 byly mutace související s rezistencí (RAM) na rilpivirin pozorovány u 83,3 % (5/6) subjektů s genotypovými údaji po zahájení studie; z nich se 2/6 vyskytly během prvních 48 týdnů a 4 subjekty s RAM na rilpivirin měly v údajích o genotypu v posledním časovém bodě po zahájení studie také nejméně 1 RAM k NRTI, která se vyskytla během léčby.

Virologicky suprimované pediatrické subjekty ve věku 2 roky až méně než 12 let

V klinickém hodnocení TMC278HTX2002 nedošlo u žádného subjektu k virologickému selhání a u žádného subjektu nebyla pozorována rezistence, která vznikla během léčby.

Vezmou-li se v úvahu všechny dostupné *in vitro* a *in vivo* údaje u dosud neléčených pacientů, jsou mutace spojené s rezistencí přítomné na počátku, které pravděpodobně ovlivňují účinnost rilpivirinu: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I a M230L. Tyto mutace spojené s rezistencí k rilpivirinu by měly ovlivnit pouze použití přípravku EDURANT u dosud neléčených pacientů. Tyto mutace spojené s rezistencí byly odvozeny z *in vivo* údajů pouze pro dosud neléčené pacienty, a proto je nelze použít pro předpověď účinnosti rilpivirinu u pacientů, u kterých režim obsahující antivirotika již dříve selhal.

Podobně jako u ostatních antivirotik se použití přípravku EDURANT má řídit testováním rezistence.

Zkřížená rezistence

NNRTI mutované viry vázané k místu

V souboru 67 HIV-1 rekombinantních laboratorních kmenů s jednou mutací spojenou s rezistencí na RT pozici spojenou s NNRTI rezistencí, včetně nejčastěji nalezených K103N a Y181C, vykázal rilpivirinu účinnost proti 64 (96 %) těmto kmenům. Jediné mutace spojené s rezistencí spojené se ztrátou citlivosti k rilpivirinu byly: K101P, Y181I a Y181V. Substituce K103N sama o sobě nevedla ke snížení citlivosti k rilpivirinu, ale v kombinaci K103N a L100I vedla k 7krát snížené citlivosti k rilpivirinu.

Rekombinantní klinické izoláty

Rilpivirinu si uchoval citlivost ($FC \leq BCO$) k 62 % ze 4 786 HIV-1 rekombinantních klinických izolátů rezistentních k efavirenzu a/nebo nevirapinu.

Dosud neléčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1

Podle souhrnné analýzy rezistence po 96. týdnu z hodnocení fáze 3 (ECHO a THRIVE) 42 z 86 subjektů s virologickým selháním k rilpivirinu vykázalo akutní rezistenci k rilpivirinu při léčbě (genotypová analýza). U těchto pacientů byla pozorována dále uvedená fenotypová zkřížená rezistence k dalším NNRTI: etravirin 32/42, efavirenz 30/42 a nevirapin 16/42. U pacientů s počáteční virovou náloží $\leq 100\,000$ kopií/ml vykázalo 9 z 27 pacientů s virologickým selháním k rilpivirinu akutní rezistenci k rilpivirinu při léčbě (genotypová analýza) s následující frekvencí fenotypové zkřížené rezistence: etravirin 4/9, efavirenz 3/9 a nevirapin 1/9.

Účinky na EKG

Vliv rilpivirinu v doporučené dávce 25 mg jednou denně na interval QTcF byl hodnocen v randomizované placebem a aktivně (moxifloxacin 400 mg jednou denně) kontrolované studii ve zkříženém uspořádání u 60 zdravých dobrovolníků s 13 měřeními v rovnovážném stavu během 24 hodin. EDURANT v doporučené dávce 25 mg jednou denně není spojen s klinicky významným vlivem na QTc.

Při hodnocení supratherapeutických dávek rilpivirinu 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně u zdravých dobrovolníků byly maximální průměrné rozdíly přizpůsobené času (95 % horní interval spolehlivosti) v QTcF oproti placebu, po korekci na výchozí stav, 10,7 (15,3) a 23,3 (28,4) ms. Podání rilpivirinu 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně v rovnovážném stavu vedlo k navýšení střední C_{max} přibližně 2,6násobně, resp. 6,7násobně oproti průměrné C_{max} pozorované s obvyklou dávkou rilpivirinu 25 mg jednou denně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace

Dosud neléčené dospělé subjekty

Průkaz účinnosti rilpivirinu je založen na analýze 96týdenních údajů z 2 randomizovaných dvojitě slepých aktivně kontrolovaných studií fáze 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE). Obě studie měly identická uspořádání s výjimkou základní léčby (BR). V analýze účinnosti v týdnu 96 byl hodnocen podíl virologických odpovědí [potvrzená nedetekovatelná virová nálož (< 50 HIV-1 RNA kopií/ml)] u pacientů dostávajících rilpivirinu 25 mg jednou denně navíc k BR oproti pacientům dostávajícím efavirenz 600 mg jednou denně navíc k BR. V obou studiích byla pozorována podobná účinnost rilpivirinu, což prokazuje noninferioritu vzhledem k efavirenzu.

Byli zahrnuti dosud neléčení pacienti infikovaní virem HIV-1, kteří měli hladinu HIV-1 RNA v plazmě $\geq 5\,000$ kopií/ml a u nichž se při screeningu ukázala citlivost k N(t)RTI a nepřítomnost specifických mutací spojených s rezistencí k NNRTI. Ve studii ECHO byla BR spojena s N(t)RTI:

tenofovir-disoproxil-fumarát a emtricitabin. Ve studii THRIVE se BR skládala ze 2 investigátorem vybraných N(t)RTI: tenofovir-disoproxil-fumarát a emtricitabin nebo zidovudin a lamivudin nebo abakavir a lamivudin. Ve studii ECHO byla randomizace provedena podle zjištěné virové nálože. Ve studii THRIVE byla randomizace provedena podle zjištěné virové nálože a podle N(t)RTI BR.

Tato analýza zahrnovala 690 pacientů ve studii ECHO a 678 pacientů ve studii THRIVE, kteří dokončili 96 týdnů léčby nebo ukončili léčbu dříve.

V souhrnné analýze studií ECHO a THRIVE byly demografické a výchozí charakteristiky vyrovnané mezi skupinou s rilpivirinem a skupinou s efavirenzem. Tabulka 3 ukazuje vybrané výchozí charakteristiky pacientů ve skupinách s rilpivirinem a efavirenzem.

Tabulka 3: Výchozí charakteristiky onemocnění u dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1 ve studiích ECHO a THRIVE (souhrnná analýza)		
	Souhrnné údaje z hodnocení ECHO a THRIVE	
	Rilpivirin + BR n = 686	Efavirenz + BR n = 682
Výchozí charakteristiky onemocnění		
Medián výchozí HIV-1 RNA v plazmě (rozmezí), log ₁₀ kopií/ml	5,0 (2 - 7)	5,0 (3 - 7)
Medián výchozího počtu CD4+ buněk (rozmezí), x 10 ⁶ buněk/l	249 (1 - 888)	260 (1 - 1 137)
Procento subjektů se: současnou infekcí virem hepatitidy B/C	7,3 %	9,5 %
Procento pacientů s následující základní léčbou:		
tenofovir-disoproxil-fumarát plus emtricitabin	80,2 %	80,1 %
zidovudin plus lamivudin	14,7 %	15,1 %
abakavir plus lamivudin	5,1 %	4,8 %

BR = základní léčba

Tabulka 4 ukazuje výsledky analýzy účinnosti ve 48. týdnu a v 96. týdnu u pacientů léčených rilpivirinem a pacientů léčených efavirenzem podle souhrnných údajů ze studií ECHO a THRIVE. Podíl odpovědi (potvrzená nedetekovatelná virová nálož < 50 HIV-1 RNA kopií/ml) v 96. týdnu byl srovnatelný ve větvi s rilpivirinem a ve větvi s efavirenzem. Incidence virologického selhání v 96. týdnu byla vyšší ve větvi s rilpivirinem než ve větvi s efavirenzem; většina virologických selhání se však vyskytla během prvních 48 týdnů léčby. Ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům bylo po 96 týdnech častější ve větvi s efavirenzem než ve větvi s rilpivirinem. Většina těchto ukončení se vyskytla v prvních 48 týdnech léčby.

Tabulka 4: Virologické výstupy u dospělých pacientů z hodnocení ECHO a THRIVE (souhrnné údaje z analýz v týdnu 48 (primární) a v týdnu 96; ITT-TLOVR*)						
	Výstup podle analýzy ve 48. týdnu			Výstup podle analýzy v 96. týdnu		
	Rilpivirin + BR n = 686	Efavirenz + BR n = 682	Pozorovaný rozdíl (95 % CI)[±]	Rilpivirin + BR n = 686	Efavirenz + BR n = 682	Pozorovaný rozdíl (95 % CI)[±]
Odpověď (potvrzených < 50 HIV-1 RNA kopií/ml) [§]	84,3 % (578/686)	82,3 % (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6 % (532/686)	77,6 % (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Bez odpovědi						
Virologické selhání [†]						

Celkem	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
Úmrtí	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND
Ukončení léčby mimo nežádoucí účinky [†]	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND
Odpověď podle subkategorie						
Podle základních NRTI						
Tenofovir/emtricitabin	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)	-0,4 % (-5,4; 4,6)
Zidovudin/lamivudin	87,1 % (88/101)	80,6 % (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2 % (82/101)	76,7 % (79/103)	4,5 % (-6,8; 15,7)
Abakavir/lamivudin	88,6 % (31/35)	84,8 % (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1 % (27/35)	84,8 % (28/33)	-7,7 % (-26,7; 11,3)
Podle počáteční virové nálože (kopie/ml)						
≤ 100 000	90,2 % (332/368)	83,6 % (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0 % (309/368)	79,9 % (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100 000	77,4 % (246/318)	81,0 % (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1 % (223/318)	75,4 % (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
Podle počátečního počtu CD4 buněk (x 10⁶ buněk/l)						
< 50	58,8 % (20/34)	80,6 % (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9 % (19/34)	69,4 % (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4 % (156/194)	81,7 % (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1 % (138/194)	74,9 % (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9 % (272/313)	82,4 % (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5 % (252/313)	79,5 % (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3 % (130/144)	82,9 % (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4 % (123/144)	78,7 % (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR = základní léčba; CI = interval spolehlivosti; n = počet subjektů ve skupině léčby; ND = nebylo stanoveno.

* Intent-to-treat doba do ztráty virologické odpovědi.

± Založeno na normální aproximaci.

§ Pacienti, kteří dosáhli virologické odpovědi (dvě po sobě jdoucí virové nálože < 50 kopií/ml) a udrželi ji do týdne 48.

Předpokládaný rozdíl podílů odpovědi (95 % CI) v analýze ve 48. týdnu: 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) a v analýze v 96. týdnu: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); p-hodnota pro oboje < 0,0001 (non-inferiorita ve 12 % rozmezí) z logistického regresního modelu, včetně stratifikačních faktorů a hodnocení.

† Virologické selhání podle souhrnné analýzy účinnosti: zahrnuje pacienty, kteří byli v reboundu (potvrzená virová nálož ≥ 50 kopií/ml po potvrzení statutu odpovídající na léčbu) nebo kteří nikdy nebyli suprimováni (žádná potvrzená virová nálož < 50 kopií/ml, buď pokračující nebo ukončení vzhledem k nedostatku nebo ztrátě účinnosti).

‡ Např. ztráta sledování, non-compliance, zrušení souhlasu.

V 96. týdnu byla průměrná změna od výchozí hodnoty v počtu CD4⁺ buněk +228 × 10⁶ buněk/l u skupiny s rilpivirinem a +219 × 10⁶ buněk/l ve skupině s efavirenzem dle souhrnné analýzy ze studií ECHO a THRIVE [předpokládaný rozdíl léčby (95 % CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Tabulka 5 ukazuje výsledky testů rezistence ze souhrnné analýzy rezistence v 96. týdnu u pacientů s virologickým selháním a párovanými genotypy (počátek a konec léčby) definovanými protokolem klinických studií.

Tabulka 5: Hodnocení rezistence podle základního použitého NRTI režimu (souhrnné údaje ze studií ECHO a THRIVE podle analýzy rezistence po 96 týdnech)				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	Celkem*
Léčba rilpivirinem				
Rezistence [#] k emtricitabinu/lamivudinu % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Rezistence k rilpivirinu % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Léčba efavirenzem				
Rezistence k emtricitabinu/lamivudinu % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Rezistence k efavirenzu % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Počet pacientů s virologickým selháním a párováními genotypy (počátek a selhání léčby) byl 71, 11 a 4 pro rilpivirin a 30, 10 a 2 pro režimy s efavirenzem, tenofovirem/emtricitabinem, zidovudinem/lamivudinem, resp. abakavirem/lamivudinem.

[#] Rezistence byla definována jako objevení se jakékoli mutace spojené s rezistencí při selhání.

U pacientů, u kterých selhala léčba rilpivirinem a u nichž se vyvinula rezistence k rilpivirinu, byla většinou pozorována zkřížená rezistence k ostatním schváleným NNRTI (etravirinu, efavirenzu, nevirapinu).

Studie TMC278-C204 byla randomizovaná aktivně kontrolovaná studie fáze 2b v léčbě dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných virem HIV-1 sestávající se ze 2 částí: počáteční částečně zaslepené části pro nalezení dávky (zaslepené dávky rilpivirinu) až do 96. týdne následované dlouhodobou otevřenou částí. V otevřené části studie byli pacienti původně randomizováni do 3 skupin podle dávky rilpivirinu poté, co byla stanovena dávka pro studii fáze 3, léčení rilpivirinem 25 mg 1x denně navíc k BR. Pacienti v kontrolní skupině dostávali efavirenz 600 mg 1x denně navíc k BR v obou částech hodnocení. BR se skládala ze 2 investigátorem vybraných N(t)RTI: zidovudin a lamivudin nebo tenofovir-disoproxil-fumarát a emtricitabin.

Studie TMC278-C204 zahrnovalo 368 dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří měli hladiny HIV-1 RNA v plazmě $\geq 5\,000$ kopií/ml, dříve dostávali ≤ 2 týdny N(t)RTI nebo inhibitor proteázy, dříve neužívali NNRTI a byli testováni na citlivost k N(t)RTI a na nepřítomnost specifických mutací spojených s rezistencí k NNRTI.

V 96. týdnu byl podíl pacientů s < 50 HIV-1 RNA kopií/ml ve skupině s rilpivirinem ($n = 93$) 76 % ve srovnání s 71 % ve skupině s efavirenzem ($n = 89$). Průměrný vzestup od výchozího stavu v počtu CD4⁺ buněk byl 146×10^6 buněk/l u pacientů dostávajících rilpivirin 25 mg a 160×10^6 buněk/l u pacientů dostávajících efavirenz.

Z těchto pacientů dostávajících rilpivirin, kteří reagovali v 96. týdnu, zůstala nedetekovatelná virová nálož (< 50 HIV-1 RNA kopií/ml) v týdnu 240 u 74 % ve srovnání s 81 % pacientů dostávajících efavirenz. V analýze ve 240. týdnu nebyly detekovány bezpečnostní problémy.

Pediatrická populace

Dosud neléčené pediatrické subjekty ve věku 12 až méně než 18 let

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost rilpivirinu 25 mg jednou denně v kombinaci s investigátorem vybranou BR obsahující dva NRTI, byla hodnocena u kohorty 1 v otevřené jednoramenné studii fáze 2 TMC278-C213 u dosud neléčených dospívajících pacientů s tělesnou hmotností nejméně 32 kg infikovaných virem HIV-1. Analýza zahrnovala 36 pacientů, kteří dokončili léčbu trávající minimálně 48 týdnů nebo ji přerušili dříve.

U 36 pacientů byl medián věku 14,5 let (rozmezí: 12 až 17 let), 55,6 % bylo žen, 88,9 % černochů a 11,1 % Asiátů. Medián výchozí HIV-1 RNA v plazmě byl 4,8 log₁₀ kopií/ml a medián výchozího počtu CD4⁺ buněk byl 414 × 10⁶ buněk/l (rozmezí: 25 až 983 × 10⁶ buněk/l).

Tabulka 6 shrnuje výsledky virologických výstupů ve 48. a 240. týdnu u kohorty 1 v klinickém hodnocení TMC278-C213. Šest subjektů léčbu ukončilo v důsledku virologického selhání do 48. týdne a 3 subjekty po 48. týdnu. Jeden subjekt léčbu ukončil ve 48. týdnu v důsledku nežádoucí příhody, přičemž v analýze po 240 týdnech žádné další subjekty léčbu kvůli nežádoucí příhodě neukončily.

Tabulka 6: Virologické výstupy u dospívajících subjektů v kohortě 1 klinického hodnocení TMC278-C213 – analýza ve 48. a 240. týdnu; ITT-TLOVR*		
	48. týden n = 36	240. týden n = 32
Odpověď (potvrzených < 50 HIV-1 RNA kopií/ml) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100 000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100 000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Nepřítomnost odpovědi		
Virologické selhání [±]		
Celkem	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100 000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100 000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
Zvýšení počtu buněk CD4 ⁺ (průměrná hodnota)	201,2 x 10 ⁶ buněk/l	113,6 x 10 ⁶ buněk/l

n = počet subjektů v léčebné skupině.

* *Intent-to-treat* doba do ztráty virologické odpovědi.

§ Subjekty dosáhly virologické odpovědi (dvě po sobě jdoucí virové nálože < 50 kopií/ml) a udržely ji do 48. i 240. týdne.

± Virologické selhání v analýze účinnosti: zahrnuje subjekty, které byly v „reboundu“ (potvrzená virová nálož ≥ 50 kopií/ml po potvrzení statutu odpovídající na léčbu) nebo které nikdy nebyly suprimovány (žádná potvrzená virová nálož < 50 kopií/ml, buď pokračující nebo ukončení vzhledem k nedostatku nebo ztrátě účinnosti).

Dosud neléčené pediatrické subjekty ve věku 6 až méně než 12 let

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost rilpivirinu v dávkách 12,5, 15 a 25 mg jednou denně upravených podle tělesné hmotnosti, v kombinaci se zkoušejícím zvolenou BR zahrnující dvě NRTI, byly hodnoceny v kohortě 2 klinického hodnocení TMC278-C213, což bylo jednoramenné, otevřené klinické hodnocení fáze 2 u antiretrovirovou terapií dosud neléčených pediatrických subjektů infikovaných HIV-1 ve věku 6 až méně než 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 17 kg. Analýza ve 48. týdnu zahrnovala 18 subjektů, 17 (94,4 %) subjektů dokončilo 48týdenní léčebné období a 1 (5,6 %)

subjekt účast ve studii předčasně ukončil v důsledku dosažení virologického kritéria hodnocení. Medián věku u těchto 18 subjektů byl 9,0 roku (rozmezí 6 až 11 let) a medián tělesné hmotnosti při zahájení byl 25 kg (rozmezí 17 až 51 kg). 88,9 % byli černoši a 38,9 % byly dívky. Medián výchozí virové nálože v plasmě byl 55 400 (rozmezí 567 až 149 000) kopií/ml a medián výchozího absolutního počtu buněk CD4⁺ byl $432,5 \times 10^6$ buněk/l (rozmezí 12 až $2\,068 \times 10^6$ buněk/l).

Počet subjektů s RNA HIV-1 < 50 kopií/ml ve 48. týdnu byl 13/18 (72,2 %), zatímco 3/18 (16,7 %) subjekty měly ve 48. týdnu RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml. U dvou subjektů ve 48. týdnu údaje o virové náloži chyběly, ale ve studii setrvaly. Po 48. týdnu byla virová nálož u těchto 2 subjektů < 50 kopií/ml. Ve 48. týdnu byl medián vzestupu CD4⁺ od zahájení 220×10^6 buněk/l (rozmezí -520 až 635×10^6 buněk/l).

Virologicky suprimované pediatrické subjekty ve věku 2 roky až méně než 12 let

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost na tělesnou hmotnost upravených dávek rilpivirinu 12,5; 15 a 25 mg v kombinaci se zkoušejícím zvolenou BR byly hodnoceny v klinickém hodnocení TMC278HTX2002, což bylo jednoramenné, otevřené klinické hodnocení fáze 2 u virologicky suprimovaných pediatrických subjektů infikovaných HIV-1 ve věku 2 roky až méně než 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg. Všichni účastníci dokončili 48 týdnů léčby.

Medián věku u 26 subjektů byl 9,9 roku, 61,5 % byli chlapci, 50 % černoši, 26,9 % Asijci a 23,1 % běloši. Medián věku při zahájení byl 28,1 kg (rozmezí 16 až 60 kg). Výchozí virová nálož HIV-1 v plasmě nebyla detekovatelná (<50 kopií/ml) u 25 (96,2 %) subjektů a 1 (3,8 %) subjekt měl výchozí virovou nálož v plasmě ≥ 50 kopií/ml (125 kopií/ml). Medián výchozího absolutního počtu buněk CD4⁺ byl $881,5 \times 10^6$ buněk/l (rozmezí 458 až 1327×10^6 buněk/l).

Všech 26 subjektů léčených rilpivirinem (v kombinaci s BR) bylo ve 48. týdnu virologicky suprimováno (virová nálož v plasmě < 50 kopií/ml). Medián změny počtu buněk CD4⁺ z výchozích hodnot ve 48. týdnu byl $-27,5 \times 10^6$ buněk/l (rozmezí -275 až 279×10^6 buněk/l).

Těhotenství

V kombinaci se základní léčbou byl rilpivirin hodnocen ve studii s 19 těhotnými ženami během druhého a třetího trimestru a po porodu. Farmakokinetická data prokázala, že celková expozice (AUC) rilpivirinu jako část antiretrovirové léčby byla přibližně o 30 % nižší během těhotenství v porovnání s poporodním obdobím (6-12 týdnů). Virologická odpověď byla zachována po celou dobu hodnocení: z 12 subjektů, kteří studii dokončili, byla u 10 subjektů na konci studie potlačena; u dalších 2 subjektů bylo spatřeno zvýšení virové nálože pouze v poporodním období, u 1 subjektu z důvodu podezření na suboptimální dodržování léčby. U matek se známou infekcí HIV, které dokončily studii, nedošlo k přenosu z matky na dítě u žádného z 10 novorozenců. Rilpivirin byl během těhotenství a po porodu dobře snášen. Nevyskytla se žádná nová bezpečnostní zjištění v porovnání se známým bezpečnostním profilem rilpivirinu u HIV-1 infikovaných dospělých (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti rilpivirinu byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a u antiretrovirovou terapií dosud neléčených a virologicky suprimovaných pacientů ve věku ≥ 6 let a s tělesnou hmotností ≥ 16 kg infikovaných HIV-1. Expozice rilpivirinu byla obecně nižší u pacientů infikovaných HIV-1 než u zdravých dobrovolníků.

Absorpce

Po perorálním podání je maximální koncentrace rilpivirinu v plazmě obvykle dosažena během 4 – 5 hodin. Celková biologická dostupnost přípravku EDURANT není známa.

Vliv jídla na absorpci

Po podání přípravku EDURANT nalačno byla expozice rilpivirinu přibližně o 40 % nižší než po podání s jídlem s normálním kalorickým obsahem (533 kcal) nebo s vysoce kalorickým jídlem s vysokým obsahem tuku (928 kcal). Po užití přípravku EDURANT pouze s výživným nápojem bohatým na bílkoviny byly expozice o 50 % nižší než po užití s jídlem. Pro dosažení optimální absorpce **je nutno užívat EDURANT s jídlem**. Užívání přípravku EDURANT nalačno nebo pouze s výživným nápojem může vést ke snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě, což může potenciálně snížit léčivý účinek přípravku EDURANT (viz bod 4.2).

Distribuce v organismu

Rilpivirin se *in vitro* váže přibližně z 99,7 % na bílkoviny plazmy, primárně na albumin. Distribuce rilpivirinu do jiných kompartmentů než plazma (např. mozkomíšní mok, sekrety genitálu) nebyla u lidí hodnocena.

Biotransformace

In vitro pokusy ukazují, že rilpivirin podléhá primárně oxidačnímu metabolismu zprostředkovanému cytochromy P450 (CYP) 3A systémem.

Eliminace

Terminální eliminační poločas rilpivirinu je přibližně 45 hodin. Po jednorázovém perorálním podání ¹⁴C-rilpivirinu se průměrně 85 % radioaktivity objevilo ve stolici a 6,1 % v moči. Ve stolici tvořil nezměněný rilpivirin průměrně 25 % podané dávky. V moči byly detekovány pouze stopy nezměněného rilpivirinu (< 1 % dávky).

Další informace pro zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika rilpivirinu u antiretrovirovou terapií dosud neléčených nebo virologicky suprimovaných pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 6 let až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 16 kg léčených doporučeným, na tělesné hmotnosti založeným dávkovacím režimem rilpivirinu byla srovnatelná nebo vyšší (tj. AUC je o 39 % vyšší, založeno na farmakokinetickém modelování) než hodnoty získané u dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1.

Farmakokinetika rilpivirinu u pediatrických pacientů ve věku méně než 6 let nebo s tělesnou hmotností méně než 16 kg nebyla u pacientů formálně hodnocena.

Starší osoby

Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HIV ukázala, že se farmakokinetika rilpivirinu v hodnoceném věkovém rozmezí (18 až 78 let) neměnila; 3 subjekty byly starší než 65 let. U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku EDURANT. U této populace je nutno EDURANT užívat s opatrností (viz bod 4.2).

Pohlaví

Mezi ženami a muži nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice rilpivirinu.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HIV ukazuje, že rasa nemá na expozici rilpivirinu klinicky významný vliv.

Porucha funkce jater

Rilpivirin je primárně metabolizován a vylučován játry. Ve studii srovnávající 8 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A) s 8 kontrolními pacienty a 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) s 8 kontrolními pacienty byla expozice rilpivirinu po opakovaném podání o 47 % vyšší u lehké poruchy funkce jater a o 5 % vyšší u středně těžké poruchy funkce jater. Nelze však vyloučit, že u středně těžké poruchy funkce jater je farmakologicky aktivní expozice nevázanému rilpivirinu významně zvýšena.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování, ale doporučuje se opatrnost. EDURANT nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C). Proto se EDURANT nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Souběžná infekce virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Populační farmakokinetická analýza u pacientů souběžně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C neprokázala žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku rilpivirinu.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika rilpivirinu nebyla studována u pacientů s renální insuficiencí. Vylučování rilpivirinu ledvinami je zanedbatelné. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu ledvinového onemocnění je nutno EDURANT užívat s opatrností, protože koncentrace v plazmě mohou být zvýšeny kvůli změnám v absorpci léčiva, jeho distribuci a/nebo metabolismu sekundárně k poruše ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu ledvinového onemocnění lze kombinaci přípravku EDURANT s účinným inhibitorem CYP3A užívat pouze, pokud přínos převáží riziko. Vzhledem k tomu, že se rilpivirin silně váže na bílkoviny plazmy, není pravděpodobné, že by jej bylo možno odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz bod 4.2).

Těhotenství a poporodní období

Během těhotenství byla expozice celkovému rilpivirinu nižší (podobná 2. a 3. trimestru) při užívání 25 mg rilpivirinu jednou denně jako součást antiretrovirové léčby v porovnání s poporodním obdobím (viz tabulka 7). Během těhotenství ve srovnání s poporodním obdobím bylo snížení (tj. aktivních) farmakokinetických parametrů nevázaného rilpivirinu méně vyjádřeno oproti celkovému rilpivirinu.

Ženy, které užívaly rilpivirin v dávce 25 mg jednou denně během 2. trimestru těhotenství, měly průměrné intraindividuální hodnoty celkového rilpivirinu $C_{\max}$, AUC_{24h} a $C_{\min}$ o 21 %, 29 %, resp 35 % nižší ve srovnání s poporodním obdobím; během 3. trimestru těhotenství hodnoty $C_{\max}$, AUC_{24h} a $C_{\min}$ o 20 %, 31 %, resp 42 % nižší ve srovnání s poporodním obdobím.

Tabulka 7: Výsledky farmakokinetiky celkového rilpivirinu po podání rilpivirinu v dávce 25mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během 2. trimestru, 3. trimestru těhotenství a v poporodním období			
Farmakokinetika celkového rilpivirinu (průměr ± SD, t_{max} : medián [rozmezí])	Po porodu (6-12 týdnů) (n = 11)	2. trimestr těhotenství (n = 15)	3. trimestr těhotenství (n = 13)
C_{min} , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC _{24h} , ng.h/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podání

U hlodavců byla pozorována hepatotoxicita spojená s indukcí jaterních enzymů. U psů byly zaznamenány účinky podobné cholestáze.

Studie reprodukční toxicity

Studie na zvířatech neprokázaly relevantní embryotoxicitu nebo fetotoxicitu nebo vliv na reprodukční funkce. U potkanů a králíků se neprojevovala teratogenita. Expozice (na základě AUC) v embryo-fetálních No Observed Effects Levels (NOAEL) u potkanů a králíků byly 15krát, resp. 70krát, vyšší než expozice u lidí (minimálně 12 let věku s tělesnou hmotností více než 32 kg) při doporučeném dávkování 25 mg jednou denně.

Kancerogeneze a mutageneze

Rilpivirin byl hodnocen na kancerogenní potenciál podáváním sondou do žaludku myším a potkanům až po 104 týdnů. V nejnižších testovaných dávkách ve studiích kancerogenity byly systémové expozice rilpivirinu (na základě AUC) 12krát vyšší (myši) a 1,4krát vyšší (potkani) v porovnání s očekávanou expozicí u lidí při dávce 25 mg jednou denně. U potkanů nebyla žádná neoplazmata spojená s léčivem. U myši byl rilpivirin pozitivní na hepatocelulární neoplazmata jak u samců, tak i u samic. Pozorované hepatocelulární nálezy u myši mohou být specifické pro hlodavce.

Rilpivirin byl negativní jak bez aktivace metabolického systému, tak s jeho aktivací v *in vitro* reverzním stanovení mutací podle Ames, tak v *in vitro* stanovení klastogenního lymfomu u myši. Rilpivirin neindukoval poškození chromozomů v *in vivo* mikronukleovém testu u myši.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Povidon K 30 (E 1201)
Polysorbát 20

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (E 460)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktosy
Hypromelosa 2910/6 (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3000
Triacetin (E 1518)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

75ml lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem a garancí neporušenosti obalu. Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku se 30 tabletami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/736/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. listopadu 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 22. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EDURANT 2,5 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje rilpivirin-hydrochlorid odpovídající 2,5 mg rilpivirinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 5,51 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta

Bílá až téměř bílá kulatá, o průměru 6,5 mm s vyraženým označením „TMC“ na jedné straně a „PED“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

EDURANT v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u pediatrických pacientů ve věku 2 až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 14 kg až méně než 25 kg bez známých mutací spojených s rezistencí ke třídě nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI) a s virovou náloží $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kopií/ml (viz body 4.4 a 5.1).

Při užívání přípravku EDURANT je nutno se řídit testováním genotypové rezistence (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Dávkování

Doporučené dávkování přípravku EDURANT u pediatrických pacientů ve věku 2 až méně než 18 let je založeno na tělesné hmotnosti (viz tabulka 1). EDURANT 2,5 mg dispergovatelné tablety se má podávat pouze pediatrickým pacientům s tělesnou hmotností nejméně 14 kg a méně než 25 kg. Přípravek EDURANT se musí dispergovat ve vodě a musí se užívat spolu s jídlem (viz bod 5.2).

Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku EDURANT u pediatrických pacientů

Tělesná hmotnost	Dávka (jednou denně s jídlem)
Větší než nebo rovna 14 kg až méně než 20 kg	12,5 mg jednou denně (pět 2,5mg dispergovatelných tablet)
Větší než nebo rovna 20 kg až méně než 25 kg	15 mg jednou denně (šest 2,5mg dispergovatelných tablet)

Potahované tablety

Přípravek EDURANT je také k dispozici jako EDURANT 25 mg potahované tablety. Přípravek EDURANT 25 mg potahované tablety se podává pediatrickým a dospělým pacientům s tělesnou hmotností nejméně 25 kg. Byl pozorován rozdíl v biologické dostupnosti potahované tablety 1x 25 mg a dispergovatelných tablet 10x 2,5 mg, proto nejsou zaměnitelné.

Vynechaná dávka

Jestliže pacient vynechá dávku přípravku EDURANT a vzpomene si na to do 12 hodin od obvyklého užití, musí přípravek užít co nejdříve spolu s jídlem a dále pokračovat podle normálního dávkovacího schématu. Jestliže pacient zapomene užít dávku přípravku EDURANT a vzpomene si na to po více než 12 hodinách od obvyklého užití, vynechanou dávku neužije, ale pokračuje podle obvyklého dávkovacího režimu.

Zvrací-li pacient během 4 hodin po užití tohoto přípravku, užije další dávku přípravku EDURANT spolu s jídlem. Zvrací-li pacient po více než 4 hodinách od užití tohoto přípravku, není třeba užít náhradní dávku přípravku EDURANT až do příští pravidelně naplánované dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

EDURANT byl studován zejména u pacientů s normální funkcí ledvin. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin je nutno rilpivirin užívat s opatrností. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin lze kombinaci rilpivirinu se silným inhibítozem CYP3A (např. inhibítozem HIV proteázy potencovaným ritonavirem) užít pouze, pokud přínos převyšuje riziko (viz bod 5.2).

Léčba rilpivirinem vedla k předčasnému malému zvýšení hladin kreatininu v séru; tento nárůst se během času neměnil a nepovažuje se za klinicky významný (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

O užívání přípravku EDURANT u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A nebo B) je omezené množství informací. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užívat EDURANT s opatrností. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nebyl EDURANT studován. Z tohoto důvodu se EDURANT u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku EDURANT u dětí mladších než 2 roky nebo s tělesnou hmotností méně než 14 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Těhotenství

Během těhotenství byly pozorovány nižší expozice rilpivirinu, proto musí být pečlivě sledována virová nálož. Jinak lze zvážit přechod na jiný ART režim (viz body 4.4, 4.6, 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Dispergovatelné tablety přípravku EDURANT **se musí dispergovat ve vodě a musí se užívat s jídlem** (viz bod 5.2). Pacient nemá dispergovatelné tablety přípravku EDURANT žvýkat ani je polykat celé.

Podání napomůže, pokud se dispergovaná směs dále naředí následujícími nápoji nebo tekutými potravinami, vodou, mlékem, pomerančovým džusem nebo jablečným pyré. Je nutno dodržovat následující pokyny:

- Tablety vložte do šálku, přidejte 5 ml (1 čajovou lžičku) vody o pokojové teplotě. Tablety nedrťte.
- Šálkem opatrně kružte, aby se tablety rozpustily. Směs začne nabývat zakaleného vzhledu.
- Všechny připravený lék užijte nebo přidejte dalších 5 ml (1 čajovou lžičku) buď vody, nebo něco z následujícího k usnadnění podávání: mléka, pomerančového džusu nebo jablečného pyré, které před použitím dosáhly pokojové teploty. Promíchejte kroužením a ihned užijte všechny lék. V případě potřeby lze použít lžici.
- Přesvědčte se, že byla užita celá dávka a že v šálku nezůstal žádný lék, v případě potřeby přidejte dalších 5 ml (1 čajovou lžičku) vody nebo stejného nápoje (mléka, pomerančového džusu) nebo jablečného pyré, promíchejte kroužením a ihned vypijte.

Pacient musí dávku léku užít okamžitě. Pokud se neužije okamžitě, musí se směs zlikvidovat a musí se připravit nová dávka léku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

EDURANT se nesmí podávat spolu s dále uvedenými léčivými přípravky, protože se může objevit významný pokles koncentrací rilpivirinu v plazmě (vzhledem k indukci enzymů CYP3A nebo zvýšení pH v žaludku), což může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku EDURANT (viz bod 4.5):

- antiepileptika karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin;
- antituberkulotika rifampicin, rifapentin;
- inhibitory protonové pumpy jako omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- systémově podávaný glukokortikoid dexamethason, s výjimkou léčby jednou dávkou;
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Virologické selhání a vývoj rezistence

EDURANT nebyl hodnocen u pacientů s předchozím virologickým selháním při jiné antiretrovirové léčbě. Seznam mutací spojených s rezistencí na rilpivirin uvedený v bodu 5.1 je vodítkem pouze pro užití přípravku EDURANT u dosud neléčené populace.

Podle souhrnné analýzy účinnosti z hodnocení fáze 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE) u dospělých po dobu 96 týdnů léčby bylo u pacientů léčených rilpivirinem s počáteční virovou náloží > 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml větší riziko virologického selhání (18,2 % u rilpivirinu proti 7,9 % u efavirenzu) ve srovnání s pacienty s počáteční virovou náloží ≤ 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml (5,7 % u rilpivirinu proti 3,6 % u efavirenzu). Vyšší riziko virologického selhání bylo pozorováno ve větvi s rilpivirinem v prvních 48 týdnech těchto hodnocení (viz bod 5.1). U pacientů s počáteční virovou náloží > 100 000 HIV-1 RNA kopií/ml, u kterých došlo k virovému selhání, se objevil vyšší podíl rezistence ke třídě nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI) vyvolané léčbou. Rezistence spojená s lamivudinem/emtricitabinem se vyvinula více u pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání na rilpivirinu, než u pacientů, u kterých došlo k virologickému selhání při léčbě efavirenzem (viz bod 5.1).

Nález u dospívajících a pediatrických pacientů v klinickém hodnocení TMC278-C213 byly celkově v souladu s těmito daty. V klinickém hodnocení TMC278HTX2002 nebyla pozorována žádná virologická selhání (podrobné informace viz bod 5.1).

Léčení rilpivirinem mají být pouze pacienti s pravděpodobně dobrou adherencí k antiretrovirové léčbě, protože suboptimální adherence může vést k rozvoji rezistence a ke ztrátě budoucích možností léčby.

Podobně jako u jiných antiretrovirových léčivých přípravků je nutno se při užívání rilpivirinu řídit testováním rezistence (viz bod 5.1).

Kardiovaskulární systém

V supratherapeutických dávkách (75 a 300 mg jednou denně) byl rilpivirin spojen s prodloužením QTc intervalu na elektrokardiogramu (EKG) (viz body 4.5, 4.8 a 5.2). EDURANT v doporučené dávce 25 mg jednou denně není spojen s klinicky významným účinkem na QTc. EDURANT je nutno užívat s opatrností při současném podávání s léčivými přípravky se známým rizikem torsade de pointes.

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí se může při zahájení CART vyskytnout zánětlivá reakce vyvolaná asymptomatickými nebo reziduálními oportunními patogeny, která může být příčinou závažných klinických stavů nebo zhoršení symptomů. Reakce tohoto typu byly obvykle pozorovány během prvních týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantními příklady jsou cytomegalovirová retinitida, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná bakterií *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny, a pokud je to nutné, zahájena příslušná léčba.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Těhotenství

Přípravek EDURANT lze užívat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje jeho potenciální riziko. Nízké expozice rilpivirinu byly pozorovány při užívání v dávce 25 mg jednou denně během těhotenství. Ve studiích fáze 3 souvisela nižší expozice rilpivirinu podobná té během těhotenství se zvýšeným rizikem virologického selhání, proto musí být pečlivě sledována virová nálož (viz body 4.6, 5.1 a 5.2). Alternativně je možné zvážit přechod na jiný ART režim.

Důležité informace o některých složkách přípravku EDURANT

EDURANT obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici rilpivirinu

Rilpivirin je primárně metabolizován cytochromem P450 (CYP)3A. Léčivé přípravky, které indukují nebo inhibují CYP3A, mohou proto ovlivňovat clearance rilpivirinu (viz bod 5.2). Při současném podávání rilpivirinu a léčivých přípravků, které indukují CYP3A, bylo pozorováno snížení koncentrace rilpivirinu v plazmě, což může snížit terapeutický účinek rilpivirinu.

Při současném podávání rilpivirinu a léčivých přípravků, které inhibují CYP3A, bylo pozorováno zvýšení koncentrace rilpivirinu v plazmě.

Současné podávání rilpivirinu a léčivých přípravků, které zvyšují pH v žaludku, může vést ke snížení koncentrací rilpivirinu v plazmě, což může případně snížit terapeutický účinek přípravku EDURANT.

Léčivé přípravky, které jsou ovlivněny užitím rilpivirinu

Nepředpokládá se, že by rilpivirin v doporučené dávce měl klinicky významný vliv na expozici léčivým přípravkům metabolizovaným enzymy CYP.

Rilpivirin inhibuje *in vitro* P-glykoprotein (IC_{50} je 9,2 μ mol). V klinické studii neovlivňoval rilpivirin významně farmakokinetiku digoxinu. Nelze však úplně vyloučit, že rilpivirin může zvýšit expozici jiným léčivým přípravkům transportovaným P-glykoproteinem, které jsou citlivější k inhibici P-gp ve střevě, např. dabigatran-etexilátu.

Rilpivirin je *in vitro* inhibitor transportního systému MATE-2K s $IC_{50} < 2,7$ nM. Klinický význam tohoto poznatku není v současné době znám.

Znamé a teoretické interakce s vybranými antiretrovirovými a neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka interakcí

Studie interakcí byly provedeny jen u dospělých.

Interakce mezi rilpivirinem a současně podávanými přípravky jsou uvedeny v tabulce 2 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení „↓“, beze změny „↔“, neaplikovatelné „NA“, interval spolehlivosti jako „CI“).

Tabulka 2: INTERAKCE A DOPORUČENÁ DÁVKA S DALŠÍMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY		
Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce Průměrná geometrická změna (%)	Doporučení pro současné podávání
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirové látky		
<i>HIV NRTI/N[t]/RTI</i>		
Didanosin* [#] 400 mg jednou denně	AUC didanosinu ↑ 12 % C_{min} didanosinu NA C_{max} didanosinu ↔ AUC rilpivirinu ↔ C_{min} rilpivirinu ↔ C_{max} rilpivirinu ↔	Není nutná úprava dávkování. Didanosin je nutno podávat alespoň dvě hodiny před nebo alespoň čtyři hodiny po podání rilpivirinu.
Tenofovir disoproxil * [#] 245 mg jednou denně	AUC tenofoviru ↑ 23 % C_{min} tenofoviru ↑ 24 % C_{max} tenofoviru ↑ 19 % AUC rilpivirinu ↔ C_{min} rilpivirinu ↔ C_{max} rilpivirinu ↔	Není nutná úprava dávkování.
Další NRTI (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin a zidovudin)	Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.	Není nutná úprava dávkování.
<i>HIV NNRTI</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Nebylo studováno.	Současné podávání rilpivirinu s dalšími NNRTI se nedoporučuje.

<i>HIV PI – se současným podáním nízké dávky ritonaviru</i>		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg jednou denně	AUC darunaviru ↔ C _{min} darunaviru ↓ 11 % C _{max} darunaviru ↔ AUC rilpivirinu ↑ 130 % C _{min} rilpivirinu ↑ 178 % C _{max} rilpivirinu ↑ 79 % (inhibice enzymů CYP3A)	Současné užívání rilpivirinu s PI potencionovanými ritonavirem způsobuje zvýšení koncentrace rilpivirinu v plazmě, ale není nutná úprava dávkování.
Lopinavir/ritonavir (měkké želatinové tobolky)* [#] 400/100 mg dvakrát denně	AUC lopinaviru ↔ C _{min} lopinaviru ↓ 11 % C _{max} lopinaviru ↔ AUC rilpivirinu ↑ 52 % C _{min} rilpivirinu ↑ 74 % C _{max} rilpivirinu ↑ 29 % (inhibice enzymů CYP3A)	
Další potencionované PI (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sachinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Nebylo studováno.	
<i>HIV PI – bez současného podání nízké dávky ritonaviru</i>		
Nepotencionované PI (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Nebylo studováno. Očekává se vyšší expozice rilpivirinu. (inhibice enzymů CYP3A)	Není nutná úprava dávkování.
<i>Antagonisté CCR5</i>		
Maravirok	Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.	Není nutná úprava dávkování.
<i>HIV inhibitory integrázy</i>		
Raltegravir*	AUC raltegraviru ↑ 9 % C _{min} raltegraviru ↑ 27 % C _{max} raltegraviru ↑ 10 % AUC rilpivirinu ↔ C _{min} rilpivirinu ↔ C _{max} rilpivirinu ↔	Není nutná úprava dávkování.
Další antiretrovirové látky		
Ribavirin	Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.	Není nutná úprava dávkování.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25% rilpivirin C _{max} ↔	Není nutná úprava dávkování.
DALŠÍ LÁTKY		
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nesmí užívat v kombinaci s těmito antiepileptiky, protože současné podání může vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).

AZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol* [#] 400 mg jednou denně	AUC ketokonazolu ↓ 24 % C_{min} ketokonazolu ↓ 66 % C_{max} ketokonazolu ↔ (indukce CYP3A vzhledem k vysoké dávce rilpivirinu v tomto hodnocení) AUC rilpivirinu ↑ 49 % C_{min} rilpivirinu ↑ 76 % C_{max} rilpivirinu ↑ 30 % (inhibice enzymů CYP3A)	Při doporučených dávkách jednou denně není při současném podávání rilpivirinu s ketokonazolem nutná úprava dávkování.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Nebylo studováno. Současné užívání přípravku EDURANT s azolovými antimykotiky může způsobit zvýšení koncentrací rilpivirinu v plazmě. (inhibice enzymů CYP3A)	Není nutná úprava dávkování.
TUBERKULOSTATIKA		
Rifampicin* [#] 600 mg jednou denně	AUC rifampicinu ↔ C_{min} rifampicinu NA C_{max} rifampicinu ↔ AUC 25-desacetyl-rifampicinu ↓ 9 % C_{min} 25-desacetyl-rifampicinu NA C_{max} 25-desacetyl-rifampicinu ↔ AUC rilpivirinu ↓ 80 % C_{min} rilpivirinu ↓ 89 % C_{max} rilpivirinu ↓ 69 % (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nesmí užívat v kombinaci s rifampicinem, protože současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
Rifapentin	Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nesmí užívat v kombinaci s rifapentinem, protože současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
MAKROLIDOVÁ ANTIBIOTIKA		
Klarithromycin Erythromycin	Nebylo studováno. Očekává se zvýšená expozice rilpivirinu. (inhibice enzymů CYP3A)	Je-li to možné, je třeba zvážit jinou variantu, jako azithromycin.
GLUKOKORTIKOIDY		
Dexamethason (systémově podávaný, s výjimkou užití jednorázové dávky)	Nebylo studováno. Očekávají se na dávce závislé poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nesmí užívat v kombinaci se systémově podávaným dexamethasonem (s výjimkou jednorázové dávky), protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3). Zejména pro dlouhodobé použití je nutno uvažovat o jiných variantách.

INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Omeprazol*# 20 mg jednou denně	AUC omeprazolu ↓ 14 % C _{min} omeprazolu NA C _{max} omeprazolu ↓ 14 % AUC rilpivirinu ↓ 40 % C _{min} rilpivirinu ↓ 33 % C _{max} rilpivirinu ↓ 40 % (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)	Rilpivirin se nesmí užívat v kombinaci s inhibitory protonové pumpy, protože současné podávání pravděpodobně povede ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)	
ANTAGONISTÉ H ₂ -RECEPTORŮ		
Famotidin*# 40 mg jednorázová dávka užitá 12 hodin před rilpivirinem	AUC rilpivirinu ↓ 9 % C _{min} rilpivirinu NA C _{max} rilpivirinu ↔	Kombinaci rilpivirinu a antagonisty H ₂ -receptorů je nutno užívat se zvláštní opatrností. Je možné užít pouze antagonisty H ₂ -receptorů, které lze dávkovat jednou denně. Je nutné užít přísné dávkovací schema s užitím antagonisty H ₂ -receptorů alespoň 12 hodin před užitím nebo alespoň 4 hodin po užití rilpivirinu.
Famotidin*# 40 mg jednorázová dávka užitá 2 hodiny před rilpivirinem	AUC rilpivirinu ↓ 76 % C _{min} rilpivirinu NA C _{max} rilpivirinu ↓ 85 % (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)	
Famotidin*# 40 mg jednorázová dávka užitá 4 hodiny po rilpivirinu	AUC rilpivirinu ↑ 13 % C _{min} rilpivirinu NA C _{max} rilpivirinu ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nebylo studováno. (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)	
ANTACIDA		
Antacida (např. hydroxid hlinitý nebo hořečnatý, uhličitán vápenatý)	Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)	Kombinaci rilpivirinu a antacida je nutno užívat se zvláštní opatrností. Antacida lze podávat minimálně 2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po rilpivirinu.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon* 60 - 100 mg jednou denně, individualizovaná dávka	AUC R(-) methadonu ↓ 16 % C _{min} R(-) methadonu ↓ 22 % C _{max} R(-) methadonu ↓ 14 % AUC rilpivirinu ↔* C _{min} rilpivirinu ↔* C _{max} rilpivirinu ↔* * na základě historických kontrol	Při zahájení současného podávání methadonu s rilpivirinem není nutná úprava dávkování. Doporučuje se však klinické monitorování, protože udržovací léčbu methadonem je u některých pacientů nutno upravovat.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin*	AUC digoxinu ↔ C _{min} digoxinu NA C _{max} digoxinu ↔	Není nutná úprava dávkování.

ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran-etexilát	Nebylo studováno. Riziko zvýšení koncentrací dabigatranu v plazmě nelze vyloučit. (inhibice P-gp ve střevě)	Kombinaci rilpivirinu a dabigatran-etexilátu je nutno užívat s opatrností.
ANTIDIABETIKA		
Metformin* 850 mg jednorázová dávka	AUC metforminu ↔ C _{min} metforminu NA C _{max} metforminu ↔	Není nutná úprava dávkování.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě. (indukce enzymů CYP3A)	Rilpivirin se nesmí užívat současně s přípravky s obsahem třezalky tečkované, protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol* [#] 500 mg jednorázová dávka	AUC paracetamolu ↔ C _{min} paracetamolu NA C _{max} paracetamolu ↔ AUC rilpivirinu ↔ C _{min} rilpivirinu ↑ 26 % C _{max} rilpivirinu ↔	Není nutná úprava dávkování.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Ethinylestradiol* 0,035 mg jednou denně Norethisteron* 1 mg jednou denně	AUC ethinylestradiolu ↔ C _{min} ethinylestradiolu ↔ C _{max} ethinylestradiolu ↑ 17 % AUC norethisteronu ↔ C _{min} norethisteronu ↔ C _{max} norethisteronu ↔ AUC rilpivirinu ↔* C _{min} rilpivirinu ↔* C _{max} rilpivirinu ↔* * na základě historických kontrol	Není nutná úprava dávkování.
INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY		
Atorvastatin* [#] 40 mg jednou denně	AUC atorvastatinu ↔ C _{min} atorvastatinu ↓ 15 % C _{max} atorvastatinu ↑ 35 % AUC rilpivirinu ↔ C _{min} rilpivirinu ↔ C _{max} rilpivirinu ↓ 9 %	Není nutná úprava dávkování.
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil* [#] 50 mg jednorázová dávka	AUC sildenafilu ↔ C _{min} sildenafilu NA C _{max} sildenafilu ↔ AUC rilpivirinu ↔ C _{min} rilpivirinu ↔ C _{max} rilpivirinu ↔	Není nutná úprava dávkování.
Vardenafil Tadalafil	Nebylo studováno.	Není nutná úprava dávkování.

-
- * Interakce mezi rilpivirinem a léčivým přípravkem byly vyhodnoceny v rámci klinického hodnocení. Ostatní zmíněné lékové interakce se předpokládají.
- # Toto hodnocení interakcí bylo provedeno s dávkou vyšší než jsou doporučené dávky rilpivirinu, aby se posoudil maximální vliv na současně podávaný léčivý přípravek. Doporučené dávkování je aplikovatelné na doporučenou dávku rilpivirinu jednou denně.
- † Tato studie interakcí byla provedena s dávkou vyšší než jsou doporučené dávky rilpivirinu.

Léčivé přípravky prodlužující QT

O farmakodynamické interakci mezi rilpivirinem a léčivými přípravky, které prodlužují QTc interval na EKG, je dostupné omezené množství informací. V hodnocení se zdravými dobrovolníky se ukázalo, že supratherapeutické dávky rilpivirinu (75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně) prodlužují QTc interval na EKG (viz bod 5.2). EDURANT je nutno užívat s opatrností při současném podávání s přípravky s rizikem torsade de pointes.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Malé množství údajů o těhotných ženách (výsledky z 300-1000 těhotenství) nenaznačuje žádnou malformativní nebo fetoneonatalní toxicitu rilpivirinu (viz body 4.4, 5.1 a 5.2). Nižší expozice rilpivirinu byly pozorovány během těhotenství, proto musí být pečlivě sledována virová nálož.

Studie na zvířatech neukazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Pokud je to nutné, lze zvážit užívání rilpivirinu v průběhu těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se rilpivirin vylučuje do mateřského mléka. Rilpivirin se vylučuje do mléka potkanů. Z důvodů možných nežádoucích účinků u kojených dětí, mají být matky poučeny, že nemají kojit, pokud užívají rilpivirin.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

Fertilita

U lidí nejsou dostupné žádné údaje o účincích rilpivirinu na fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány klinicky významné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

EDURANT nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně u některých pacientů užívajících EDURANT byly pozorovány únava, závrať a somnolence, což je nutno vzít v úvahu při posuzování schopnosti pacienta řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Během programu klinického vývoje (1 368 pacientů z kontrolovaných studií fáze 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE)) zaznamenalo 55,7 % subjektů nejméně jeden nežádoucí účinek (viz bod 5.1). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (NÚ) (≥ 2 %), které byly nejméně střední závažnosti, byly deprese (4,1 %), bolesti hlavy (3,5 %), nespavost (3,5 %), vyrážka (2,3 %) a bolesti břicha (2,0 %). Nejčastější závažné NÚ související s léčbou byly hlášeny u 7 (1,0 %) pacientů léčených rilpivirinem. Medián doby expozice u pacientů v rameni s rilpivirinem byl 104,3 týdne a v rameni s efavirenzem 104,1 týdně. Většina nežádoucích účinků se vyskytla během prvních 48 týdnů léčby.

Vybrané klinické laboratorní abnormality (stupně 3 nebo 4), které se objevily u pacientů během léčby přípravkem EDURANT považované za NÚ, byly zvýšení pankreatické amylázy (3,8 %), zvýšení AST (2,3 %), zvýšení ALT (1,6 %), zvýšení LDL cholesterolu (nalačno, 1,5 %), snížení počtu leukocytů (1,2 %), zvýšení lipázy (0,9 %), zvýšení bilirubinu (0,7 %), zvýšení triacylglycerolů (nalačno, 0,6 %), snížení hemoglobinu (0,1 %), snížení počtu trombocytů (0,1 %) a zvýšení celkového cholesterolu (nalačno, 0,1 %).

Přehledný souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů léčených rilpivirinem jsou uvedeny v Tabulce 3. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající frekvencí.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u antiretrovirové léčby rilpivirinem dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (souhrnné údaje z hodnocení po 96 týdnech studie fáze 3 ECHO a THRIVE) n = 686		
Třídy orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky (Rilpivirin + BR)
Poruchy krve a lymfatického systému	časté	snížení počtu leukocytů snížení hemoglobinu snížení počtu trombocytů
Poruchy imunitního systému	méně časté	syndrom imunitní reaktivace
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	zvýšení celkového cholesterolu (nalačno) zvýšení LDL cholesterol (nalačno)
	časté	snížení chuti k jídlu zvýšení triacylglycerolů (nalačno)
Psychiatrické poruchy	velmi časté	nespavost
	časté	abnormální sny deprese poruchy spánku depresivní nálada
Poruchy nervového systému	velmi časté	bolest hlavy závratě
	časté	somnolence
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	nauzea zvýšení pankreatické amylázy

	časté	bolest břicha zvracení zvýšení lipázy diskomfort v oblasti břicha sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	velmi časté	zvýšení aminotransferáz
	časté	zvýšení bilirubinu
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	únava

BR = základní léčba

n = počet pacientů

Laboratorní abnormality

Ve skupině s rilpivirem byla podle analýzy hodnocení fáze 3 ECHO a THRIVE po 96 týdnech střední změna oproti výchozí hodnotě u celkového cholesterolu (nalačno) 5 mg/dl, u HDL cholesterolu (nalačno) 4 mg/dl, u LDL cholesterolu (nalačno) 1 mg/dl a u triglyceridů (nalačno) -7 mg/dl.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace (ve věku 12 let do méně než 18 let)

Kohorta 1 klinického hodnocení TMC278-C213

Posouzení bezpečnosti je založeno na analýze kohorty 1 ve 48. týdnu otevřené jednoramenné studie fáze 2, TMC278-C213, ve které 36 dosud neléčených dospívajících pacientů s tělesnou hmotností nejméně 32 kg infikovaných virem HIV-1 dostávalo rilpivirin (25 mg jednou denně) v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami (viz bod 5.1). Medián doby expozice u pacientů byl 63,5 týdne. Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu nežádoucích účinků. Nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky v porovnání s těmi, které se vyskytly u dospělých.

Většina nežádoucích účinků byla stupně 1 nebo 2. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u kohorty 1 ve studii TMC278-C213 (všechny stupně, $\geq 10\%$) byly bolest hlavy (19,4 %), deprese (19,4 %), somnolence (13,9 %) a nauzea (11,1 %). Nebyly hlášeny odchylky laboratorních testů pro AST/ALT stupně 3 – 4 nebo nežádoucí účinky zvýšení aminotransferáz stupně 3 – 4.

V analýze kohorty 1 studie TMC278-C213 u dospívajících nebyly ve 240. týdnu zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

Pediatrická populace (2 roky až méně než 12 let věku)

Kohorta 2 klinického hodnocení TMC278-C213

Kohorta 2 jednoramenného, otevřeného klinického hodnocení fáze 2, TMC278-C213, byla navržena k vyhodnocení bezpečnosti rilpivirinu v dávkách 12,5, 15 a 25 mg jednou denně upravených podle tělesné hmotnosti u pacientů infikovaných HIV-1 (ve věku 6 až méně než 12 let a s tělesnou hmotností nejméně

17 kg) dosud neléčených antiretrovirovou terapií (viz bod 5.1). Medián trvání expozice u pacientů v analýze ke 48. týdnu (včetně prodloužení po 48. týdnu) byl 69,5 (rozmezí 35 až 218) týdnů.

Všechny nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné. Nežádoucími účinky hlášenými u nejméně 2 subjektů, bez ohledu na závažnost, byly: snížení chuti k jídlu (3/18; 16,7 %), zvracení (2/18; 11,1 %), zvýšení ALT (2/18; 11,1 %), zvýšení AST (2/18; 11,1 %) a vyrážka (2/18; 11,1 %). Žádný pacient nepřerušil léčbu z důvodu nežádoucích účinků. V porovnání s nežádoucími účinky pozorovanými u dospělých nebyly žádné nové nežádoucí účinky zjištěny.

TMC278HTX2002

Jednoramenné, otevřené klinické hodnocení fáze 2, TMC278HTX2002, bylo navrženo k vyhodnocení bezpečnosti rilpivirinu v dávkách 12,5, 15 a 25 mg jednou denně upravených na tělesnou hmotnost u virologicky suprimovaných pacientů infikovaných HIV-1 (ve věku 2 roky až méně než 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg) (viz bod 5.1). Medián trvání expozice u pacientů v analýze ke 48. týdnu byl 48,4 (rozmezí 47 až 52) týdnů.

Všechny nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné. Nežádoucími účinky hlášenými u nejméně 2 účastníků, bez ohledu na závažnost, byly: zvracení (4/26; 15,4 %), bolesti břicha (3/26; 11,5 %), nauzea (2/26; 7,7 %), zvýšení ALT (3/26; 11,5 %), zvýšení AST (2/26; 7,7 %) a snížení chuti k jídlu (2/26; 7,7 %). Žádný pacient nepřerušil léčbu z důvodu nežádoucích účinků. V porovnání s nežádoucími účinky pozorovanými u dospělých nebyly žádné nové nežádoucí účinky zjištěny.

Bezpečnost a účinnost rilpivirinu u dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností méně než 14 kg nebyly stanoveny.

Další zvláštní populace

Pacienti se souběžnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

U pacientů infikovaných také virem hepatitidy B nebo C léčených rilpivirinem byla incidence zvýšení jaterních enzymů vyšší než u pacientů léčených rilpivirinem, kteří neměli souběžnou nákazu. Stejný nález byl také ve skupině s efavirenzem. Farmakokinetická expozice rilpivirinu u souběžně infikovaných pacientů byla srovnatelná s expozicí bez souběžné nákazy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Na léčbu předávkování přípravkem EDURANT není specifické antidotum. Zkušenost s předávkováním rilpivirinem u lidí je omezená. Symptomy předávkování mohou zahrnovat bolesti hlavy, nauzeu, závrať a/nebo abnormální sny. Léčba předávkování rilpivirinem spočívá v obecných podpůrných opatřeních, včetně monitorování vitálních funkcí a EKG (interval QT) a sledování klinického stavu pacienta. Další

lčba má probíhat dle klinické indikace nebo podle doporučení Toxikologického informačního centra, tam kde je k dispozici. Vzhledem k tomu, že se rilpivirin silně váže na bílkoviny plazmy, je nepravděpodobné, že by dialýza vedla k významnému odstranění léčivé látky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), ATC kód: J05AG05

Mechanismus účinku

Rilpivirin je diarylpyrimidin NNRTI viru HIV-1. Účinnost rilpivirinu je způsobena nekompetitivní inhibicí HIV-1 reverzní transkriptázy (RT). Rilpivirin neinhibuje lidské celulární DNA polymerázy α , β a γ .

Antivirová aktivita *in vitro*

Rilpivirin vykazuje účinnost proti laboratorním kmenům divokého typu viru HIV-1 v akutně infikovaných T-buněčných liniích s mediánem EC_{50} pro HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Ačkoli se u rilpivirinu *in vitro* prokázala omezená účinnost proti HIV-2 s hodnotou EC_{50} v rozmezí 2 510 až 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml), léčba infekce HIV-2 rilpivirinem se nedoporučuje, protože neexistují klinické údaje.

U rilpivirinu se prokázala také antivirová účinnost proti širokému spektru HIV-1 primárních izolátů skupiny M (subtypy A, B, C, D, F, G, H) s EC_{50} v rozmezí 0,07 až 1,01 nM (0,03 až 0,37 ng/ml) a primárních izolátů skupiny O s EC_{50} v rozmezí 2,88 až 8,45 nM (1,06 až 3,10 ng/ml).

Rezistence

Buněčné kultury

Kmeny rezistentní k rilpivirinu byly vyselektovány v buněčných kulturách počínaje divokým typem HIV-1 různých původů a subtypů až po NNRTI rezistentní HIV-1. Nejčastěji pozorované mutace spojené s rezistencí, které se vyskytly, zahrnovaly L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

Rezistence rilpivirinu byla stanovena jako násobná změna v hodnotě EC_{50} (FC) nad biologickou limitní hodnotou (rozhraní)(BCO) vzorku.

Dosud neléčení dospělí pacienti

Pro analýzu rezistence byla užita širší definice virologického selhání než pro primární analýzu účinnosti. Podle souhrnné analýzy rezistence ve 48. týdnu z hodnocení fáze 3 mělo 62 (z celkových 72) virologických selhání ve skupině s rilpivirinem údaje o rezistenci na počátku a v době selhání. V této analýze byly mutace spojené s rezistencí (RAM) k NNRTI, které se vyvinuly alespoň při 2 virologických selháních rilpivirinu: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. Ve studiích přítomnost mutací V90I a V189I na počátku neovlivňovala odpověď. Substituce E138K se objevila nejčastěji během léčby rilpivirinem obvykle v kombinaci se substitucí M184I. V analýze ve 48. týdnu mělo 31 ze 62 virologických selhání rilpivirinu současně RAM k NNRTI a NRTI; 17 z těchto 31 mělo kombinaci E138K a M184I. Nejčastější mutace byly totožné v analýzách ve 48. týdnu a v 96. týdnu.

Podle souhrnné analýzy rezistence v 96. týdnu byly pozorovány nižší podíly virologického selhání v druhých 48 týdnech než během prvních 48 týdnů léčby. Podle souhrnné analýzy od 48. do 96. týdne se vyskytlo 24 (3,5 %) dalších virologických selhání ve skupině s rilpivirinem a 14 (2,1 %) dalších virologických selhání ve skupině s efavirenzem. Z těchto virologických selhání 9/24, resp. 4/14 bylo u pacientů s počáteční virovou náloží < 100 000 kopií/ml.

Dosud neléčení pediatričtí pacienti ve věku 12 až méně než 18 let

V analýze rezistence ve 240. týdnu u kohorty 1 studie TMC278-C213 byly mutace související s rezistencí na rilpivirin (RAM) pozorovány u 46,7 % (7/15) subjektů s virologickým selháním a genotypovými údaji po zahájení studie. Všechny subjekty s mutacemi souvisejícími s rezistencí na rilpivirin rovněž měly v posledním časovém bodě s genotypovými údaji nejméně 1 mutaci související s rezistencí na NRTI.

Dosud neléčení pediatričtí pacienti ve věku 6 až méně než 12 let

V závěrečné analýze rezistence u kohorty 2 studie TMC278-C213 byly mutace související s rezistencí (RAM) na rilpivirin pozorovány u 83,3 % (5/6) subjektů s genotypovými údaji po zahájení studie; z nich se 2/6 vyskytly během prvních 48 týdnů a 4 subjekty s RAM na rilpivirin měly v údajích o genotypu v posledním časovém bodě po zahájení studie také nejméně 1 RAM k NRTI, která se vyskytla během léčby.

Virologicky suprimované pediatrické subjekty ve věku 2 roky až méně než 12 let

V klinickém hodnocení TMC278HTX2002 nedošlo u žádného subjektu k virologickému selhání a u žádného subjektu nebyla pozorována rezistence, která vznikla během léčby.

Vezmou-li se v úvahu všechny dostupné *in vitro* a *in vivo* údaje u dosud neléčených pacientů, jsou mutace spojené s rezistencí přítomné na počátku, které pravděpodobně ovlivňují účinnost rilpivirinu: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I a M230L. Tyto mutace spojené s rezistencí k rilpivirinu by měly ovlivnit pouze použití přípravku EDURANT u dosud neléčených pacientů. Tyto mutace spojené s rezistencí byly odvozeny z *in vivo* údajů pouze pro dosud neléčené pacienty, a proto je nelze použít pro předpověď účinnosti rilpivirinu u pacientů, u kterých režim obsahující antivirotika již dříve selhal.

Podobně jako u ostatních antivirotik se použití přípravku EDURANT má řídit testováním rezistence.

Zkřížená rezistence

NNRTI mutované viry vázané k místu

V souboru 67 HIV-1 rekombinantních laboratorních kmenů s jednou mutací spojenou s rezistencí na RT pozici spojenou s NNRTI rezistencí, včetně nejčastěji nalezených K103N a Y181C, vykázal rilpivirin účinnost proti 64 (96 %) těmto kmenům. Jediné mutace spojené s rezistencí spojené se ztrátou citlivosti k rilpivirinu byly: K101P, Y181I a Y181V. Substituce K103N sama o sobě nevedla ke snížení citlivosti k rilpivirinu, ale v kombinaci K103N a L100I vedla k 7krát snížené citlivosti k rilpivirinu.

Rekombinantní klinické izoláty

Rilpivirin si uchoval citlivost (FC ≤ BCO) k 62 % ze 4 786 HIV-1 rekombinantních klinických izolátů rezistentních k efavirenzu a/nebo nevirapinu.

Dosud neléčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1

Podle souhrnné analýzy rezistence po 96. týdnu z hodnocení fáze 3 (ECHO a THRIVE) 42 z 86 subjektů s virologickým selháním k rilpivirinu vykázalo akutní rezistenci k rilpivirinu při léčbě (genotypová analýza). U těchto pacientů byla pozorována dále uvedená fenotypová zkřížená rezistence k dalším

NNRTI: etravirin 32/42, efavirenz 30/42 a nevirapin 16/42. U pacientů s počáteční virovou náloží $\leq 100\,000$ kopií/ml vykazalo 9 z 27 pacientů s virologickým selháním k rilpivirinu akutní rezistenci k rilpivirinu při léčbě (genotypová analýza) s následující frekvencí fenotypové zkřížené rezistence: etravirin 4/9, efavirenz 3/9 a nevirapin 1/9.

Účinky na EKG

Vliv rilpivirinu v doporučené dávce 25 mg jednou denně na interval QTcF byl hodnocen v randomizované placebem a aktivně (moxifloxacin 400 mg jednou denně) kontrolované studii ve zkříženém uspořádání u 60 zdravých dobrovolníků s 13 měřeními v rovnovážném stavu během 24 hodin. EDURANT v doporučené dávce 25 mg jednou denně není spojen s klinicky významným vlivem na QTc.

Při hodnocení supratherapeutických dávek rilpivirinu 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně u zdravých dobrovolníků byly maximální průměrné rozdíly způsobené časem (95 % horní interval spolehlivosti) v QTcF oproti placebu, po korekci na výchozí stav, 10,7 (15,3) a 23,3 (28,4) ms. Podání rilpivirinu 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně v rovnovážném stavu vedlo k navýšení střední $C_{\max}$ přibližně 2,6násobně, resp. 6,7násobně oproti průměrné $C_{\max}$ pozorované s obvyklou dávkou rilpivirinu 25 mg jednou denně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace

Dosud neléčené dospělé subjekty

Průkaz účinnosti rilpivirinu je založen na analýze 96týdenních údajů z 2 randomizovaných dvojité slepých aktivně kontrolovaných studií fáze 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE). Obě studie měly identická uspořádání s výjimkou základní léčby (BR). V analýze účinnosti v týdnu 96 byl hodnocen podíl virologických odpovědí [potvrzená nedetekovatelná virová nálož (< 50 HIV-1 RNA kopií/ml)] u pacientů dostávajících rilpivirin 25 mg jednou denně navíc k BR oproti pacientům dostávajícím efavirenz 600 mg jednou denně navíc k BR. V obou studiích byla pozorována podobná účinnost rilpivirinu, což prokazuje noninferioritu vzhledem k efavirenu.

Byli zahrnuti dosud neléčení pacienti infikovaní virem HIV-1, kteří měli hladinu HIV-1 RNA v plazmě $\geq 5\,000$ kopií/ml a u nichž se při screeningu ukázala citlivost k N(t)RTI a nepřítomnost specifických mutací spojených s rezistencí k NNRTI. Ve studii ECHO byla BR spojena s N(t)RTI: tenofovir-disoproxil-fumarát a emtricitabin. Ve studii THRIVE se BR skládala ze 2 investigátorem vybraných N(t)RTI: tenofovir-disoproxil-fumarát a emtricitabin nebo zidovudin a lamivudin nebo abakavir a lamivudin. Ve studii ECHO byla randomizace provedena podle zjištěné virové nálože. Ve studii THRIVE byla randomizace provedena podle zjištěné virové nálože a podle N(t)RTI BR.

Tato analýza zahrnovala 690 pacientů ve studii ECHO a 678 pacientů ve studii THRIVE, kteří dokončili 96 týdnů léčby nebo ukončili léčbu dříve.

V souhrnné analýze studií ECHO a THRIVE byly demografické a výchozí charakteristiky vyrovnané mezi skupinou s rilpivirinem a skupinou s efavirenzem. Tabulka 4 ukazuje vybrané výchozí charakteristiky pacientů ve skupinách s rilpivirinem a efavirenzem.

Tabulka 4: Výchozí charakteristiky onemocnění u dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1 ve studiích ECHO a THRIVE (souhrnná analýza)		
	Souhrnné údaje z hodnocení ECHO a THRIVE	
	Rilpivirin + BR n = 686	Efavirenz + BR n = 682
Výchozí charakteristiky onemocnění		
Medián výchozí HIV-1 RNA v plazmě (rozmezí), log ₁₀ kopií/ml	5,0 (2 - 7)	5,0 (3 - 7)
Medián výchozího počtu CD4+ buněk (rozmezí), x 10 ⁶ buněk/l	249 (1 - 888)	260 (1 - 1 137)
Procento subjektů se: současnou infekcí virem hepatitidy B/C	7,3 %	9,5 %
Procento pacientů s následující základní léčbou:		
tenofovir-disoproxil-fumarát plus emtricitabin	80,2 %	80,1 %
zidovudin plus lamivudin	14,7 %	15,1 %
abakavir plus lamivudin	5,1 %	4,8 %

BR = základní léčba

Tabulka 5 ukazuje výsledky analýzy účinnosti ve 48. týdnu a v 96. týdnu u pacientů léčených rilpivirinem a pacientů léčených efavirenzem podle souhrnných údajů ze studií ECHO a THRIVE. Podíl odpovědí (potvrzená nedetekovatelná virová nálož < 50 HIV-1 RNA kopií/ml) v 96. týdnu byl srovnatelný ve větvi s rilpivirinem a ve větvi s efavirenzem. Incidence virologického selhání v 96. týdnu byla vyšší ve větvi s rilpivirinem než ve větvi s efavirenzem; většina virologických selhání se však vyskytla během prvních 48 týdnů léčby. Ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům bylo po 96 týdnech častější ve větvi s efavirenzem než ve větvi s rilpivirinem. Většina těchto ukončení se vyskytla v prvních 48 týdnech léčby.

Tabulka 5: Virologické výstupy u dospělých pacientů z hodnocení ECHO a THRIVE (souhrnné údaje z analýz v týdnu 48 (primární) a v týdnu 96; ITT-TLOVR*)						
	<i>Výstup podle analýzy ve 48. týdnu</i>			<i>Výstup podle analýzy v 96. týdnu</i>		
	Rilpivirin + BR n = 686	Efavirenz + BR n = 682	Pozorovaný rozdíl (95 % CI)[±]	Rilpivirin + BR n = 686	Efavirenz + BR n = 682	Pozorovaný rozdíl (95 % CI)[±]
Odpověď (potvrzených < 50 HIV-1 RNA kopií/ml) ^{§#}	84,3 % (578/686)	82,3 % (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6 % (532/686)	77,6 % (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Bez odpovědi						
Virologické selhání [†]						
Celkem	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
Úmrtí	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND
Ukončení léčby mimo nežádoucí účinky [¶]	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND

Odpověď podle subkategorie						
Podle základních NRTI						
Tenofovir/emtricitabin	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)	-0,4 % (-5,4; 4,6)
Zidovudin/lamivudin	87,1 % (88/101)	80,6 % (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2 % (82/101)	76,7 % (79/103)	4,5 % (-6,8; 15,7)
Abakavir/lamivudin	88,6 % (31/35)	84,8 % (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1 % (27/35)	84,8 % (28/33)	-7,7 % (-26,7; 11,3)
Podle počáteční virové nálože (kopie/ml)						
≤ 100 000	90,2 % (332/368)	83,6 % (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0 % (309/368)	79,9 % (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100 000	77,4 % (246/318)	81,0 % (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1 % (223/318)	75,4 % (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
Podle počátečního počtu CD4 buněk (x 10⁶ buněk/l)						
< 50	58,8 % (20/34)	80,6 % (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9 % (19/34)	69,4 % (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4 % (156/194)	81,7 % (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1 % (138/194)	74,9 % (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9 % (272/313)	82,4 % (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5 % (252/313)	79,5 % (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3 % (130/144)	82,9 % (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4 % (123/144)	78,7 % (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR = základní léčba; CI = interval spolehlivosti; n = počet subjektů ve skupině léčby; ND = nebylo stanoveno.

* Intent-to-treat doba do ztráty virologické odpovědi.

± Založeno na normální aproximaci.

§ Pacienti, kteří dosáhli virologické odpovědi (dvě po sobě jdoucí virové nálože < 50 kopií/ml) a udrželi ji do týdne 48.

Předpokládaný rozdíl podílů odpovědí (95 % CI) v analýze ve 48. týdnu: 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) a v analýze v 96. týdnu: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); p-hodnota pro oboje < 0,0001 (non-inferiorita ve 12 % rozmezí) z logistického regresního modelu, včetně stratifikačních faktorů a hodnocení.

† Virologické selhání podle souhrnné analýzy účinnosti: zahrnuje pacienty, kteří byli v reboundu (potvrzená virová nálož ≥ 50 kopií/ml po potvrzení statutu odpovídající na léčbu) nebo kteří nikdy nebyli suprimováni (žádná potvrzená virová nálož < 50 kopií/ml, buď pokračující nebo ukončení vzhledem k nedostatku nebo ztrátě účinnosti).

‡ Např. ztráta sledování, non-compliance, zrušení souhlasu.

V 96. týdnu byla průměrná změna od výchozí hodnoty v počtu CD4+ buněk +228 × 10⁶ buněk/l u skupiny s rilpivirinem a +219 × 10⁶ buněk/l ve skupině s efavirenzem dle souhrnné analýzy ze studií ECHO a THRIVE [předpokládaný rozdíl léčby (95 % CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Tabulka 6 ukazuje výsledky testů rezistence ze souhrnné analýzy rezistence v 96. týdnu u pacientů s virologickým selháním a párovanými genotypy (počátek a konec léčby) definovanými protokolem klinických studií.

Tabulka 6: Hodnocení rezistence podle základního použitého NRTI režimu (souhrnné údaje ze studií ECHO a THRIVE podle analýzy rezistence po 96 týdnech)				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	Celkem*
Léčba rilpivirinem				
Rezistence [#] k emtricitabinu/lamivudinu % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Rezistence k rilpivirinu % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)

Léčba efavirenzem				
Rezistence k emtricitabinu/lamivudinu % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Rezistence k efavirenzu % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Počet pacientů s virologickým selháním a párováními genotypy (počátek a selhání léčby) byl 71, 11 a 4 pro rilpivirin a 30, 10 a 2 pro režimy s efavirenzem, tenofovirem/emtricitabinem, zidovudinem/lamivudinem, resp. abakavirem/lamivudinem.

Rezistence byla definována jako objevení se jakékoli mutace spojené s rezistencí při selhání.

U pacientů, u kterých selhala léčba rilpivirinem a u nichž se vyvinula rezistence k rilpivirinu, byla většinou pozorována zkřížená rezistence k ostatním schváleným NNRTI (etravirinu, efavirenzu, nevirapinu).

Studie TMC278-C204 byla randomizovaná aktivně kontrolovaná studie fáze 2b v léčbě dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných virem HIV-1 sestávající se ze 2 částí: počáteční částečně zaslepené části pro nalezení dávky (zaslepené dávky rilpivirinu) až do 96. týdne následované dlouhodobou otevřenou částí. V otevřené části studie byli pacienti původně randomizováni do 3 skupin podle dávky rilpivirinu poté, co byla stanovena dávka pro studii fáze 3, léčení rilpivirinem 25 mg 1x denně navíc k BR. Pacienti v kontrolní skupině dostávali efavirenz 600 mg 1x denně navíc k BR v obou částech hodnocení. BR se skládala ze 2 investigátorem vybraných N(t)RTI: zidovudin a lamivudin nebo tenofovir-disoproxil-fumarát a emtricitabin.

Studie TMC278-C204 zahrnovalo 368 dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří měli hladiny HIV-1 RNA v plazmě $\geq 5\,000$ kopií/ml, dříve dostávali ≤ 2 týdny N(t)RTI nebo inhibitor proteázy, dříve neužívali NNRTI a byli testováni na citlivost k N(t)RTI a na nepřítomnost specifických mutací spojených s rezistencí k NNRTI.

V 96. týdnu byl podíl pacientů s < 50 HIV-1 RNA kopií/ml ve skupině s rilpivirinem ($n = 93$) 76 % ve srovnání s 71 % ve skupině s efavirenzem ($n = 89$). Průměrný vzestup od výchozího stavu v počtu CD4+ buněk byl 146×10^6 buněk/l u pacientů dostávajících rilpivirin 25 mg a 160×10^6 buněk/l u pacientů dostávajících efavirenz.

Z těchto pacientů dostávajících rilpivirin, kteří reagovali v 96. týdnu, zůstala nedetekovatelná virová nálož (< 50 HIV-1 RNA kopií/ml) v týdnu 240 u 74 % ve srovnání s 81 % pacientů dostávajících efavirenz. V analýze ve 240. týdnu nebyly detekovány bezpečnostní problémy.

Pediatrická populace

Dosud neléčené pediatrické subjekty ve věku 12 až méně než 18 let

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost rilpivirinu 25 mg jednou denně v kombinaci s investigátorem vybranou BR obsahující dva NRTI, byla hodnocena u kohorty 1 v otevřené jednoramenné studii fáze 2 TMC278-C213 u dosud neléčených dospívajících pacientů s tělesnou hmotností nejméně 32 kg infikovaných virem HIV-1. Analýza zahrnovala 36 pacientů, kteří dokončili léčbu trvající minimálně 48 týdnů nebo ji přerušili dříve.

U 36 pacientů byl medián věku 14,5 let (rozmezí: 12 až 17 let), 55,6 % bylo žen, 88,9 % černochů a 11,1 % Asiatů. Medián výchozí HIV-1 RNA v plazmě byl 4,8 $\log_{10}$ kopií/ml a medián výchozího počtu CD4+ buněk byl 414×10^6 buněk/l (rozmezí: 25 až 983×10^6 buněk/l).

Tabulka 7 shrnuje výsledky virologických výstupů ve 48. a 240. týdnu u kohorty 1 v klinickém hodnocení TMC278-C213. Šest subjektů léčbu ukončilo v důsledku virologického selhání do 48. týdne a 3 subjekty po 48. týdnu. Jeden subjekt léčbu ukončil ve 48. týdnu v důsledku nežádoucí příhody, přičemž v analýze po 240 týdnech žádné další subjekty léčbu kvůli nežádoucí příhodě neukončily.

Tabulka 7: Virologické výstupy u dospívajících subjektů v kohortě 1 klinického hodnocení TMC278-C213 – analýza ve 48. a 240. týdnu; ITT-TLOVR*		
	48. týden n = 36	240. týden n = 32
Odpověď (potvrzených < 50 HIV-1 RNA kopií/ml) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100 000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100 000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Nepřítomnost odpovědi		
Virologické selhání [±]		
Celkem	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100 000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100 000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
Zvýšení počtu buněk CD4+ (průměrná hodnota)	201,2 x 10 ⁶ buněk/l	113,6 x 10 ⁶ buněk/l

n = počet subjektů v léčebné skupině.

* Intent-to-treat doba do ztráty virologické odpovědi.

§ Subjekty dosáhly virologické odpovědi (dvě po sobě jdoucí virové nálože < 50 kopií/ml) a udržely ji do 48. i 240. týdne.

± Virologické selhání v analýze účinnosti: zahrnuje subjekty, které byly v „reboundu“ (potvrzená virová nálož ≥ 50 kopií/ml po potvrzení statutu odpovídající na léčbu) nebo které nikdy nebyly suprimovány (žádná potvrzená virová nálož < 50 kopií/ml, buď pokračující nebo ukončení vzhledem k nedostatku nebo ztrátě účinnosti).

Dosud neléčené pediatrické subjekty ve věku 6 až méně než 12 let

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost rilpivirinu v dávkách 12,5, 15 a 25 mg jednou denně upravených podle tělesné hmotnosti, v kombinaci se zkoušejícím zvolenou BR zahrnující dvě NRTI, byly hodnoceny v kohortě 2 klinického hodnocení TMC278-C213, což bylo jednoramenné, otevřené klinické hodnocení fáze 2 u antiretrovirovou terapií dosud neléčených pediatrických subjektů infikovaných HIV-1 ve věku 6 až méně než 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 17 kg. Analýza ve 48. týdnu zahrnovala 18 subjektů, 17 (94,4 %) subjektů dokončilo 48týdenní léčebné období a 1 (5,6 %) subjekt účast ve studii předčasně ukončil v důsledku dosažení virologického kritéria hodnocení. Medián věku u těchto 18 subjektů byl 9,0 roku (rozmezí 6 až 11 let) a medián tělesné hmotnosti při zahájení byl 25 kg (rozmezí 17 až 51 kg). 88,9 % byli černoši a 38,9 % byly dívky. Medián výchozí virové nálože v plasmě byl 55 400 (rozmezí 567 až 149 000) kopií/ml a medián výchozího absolutního počtu buněk CD4⁺ byl 432,5 × 10⁶ buněk/l (rozmezí 12 až 2 068 × 10⁶ buněk/l).

Počet subjektů s RNA HIV-1 < 50 kopií/ml ve 48. týdnu byl 13/18 (72,2 %), zatímco 3/18 (16,7 %) subjekty měly ve 48. týdnu RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml. U dvou subjektů ve 48. týdnu údaje o virové náloži chyběly, ale ve studii setrvaly. Po 48. týdnu byla virová nálož u těchto 2 subjektů < 50 kopií/ml. Ve 48. týdnu byl medián vzestupu CD4⁺ od zahájení 220 × 10⁶ buněk/l (rozmezí -520 až 635 x 10⁶ buněk/l).

Virologicky suprimované pediatrické subjekty ve věku 2 roky až méně než 12 let

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost na tělesnou hmotnost upravených dávek rilpivirinu 12,5; 15 a 25 mg jednou denně v kombinaci se zkoušejícím zvolenou BR byly hodnoceny v klinickém hodnocení TMC278HTX2002, což bylo jednoramenné, otevřené klinické hodnocení fáze 2 u virologicky suprimovaných pediatrických subjektů infikovaných HIV-1 ve věku 2 roky až méně než 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 10 kg. Všichni účastníci dokončili 48 týdnů léčby.

Medián věku u 26 subjektů byl 9,9 roku, 61,5 % byli chlapci, 50 % černoši, 26,9 % Asijci a 23,1 % běloši. Medián věku při zahájení byl 28,1 kg (rozmezí 16 až 60 kg). Výchozí virová nálož HIV-1 v plasmě nebyla detekovatelná (< 50 kopií/ml) u 25 (96,2 %) subjektů a 1 (3,8 %) subjekt měl výchozí virovou nálož v plasmě ≥ 50 kopií/ml (125 kopií/ml). Medián výchozího absolutního počtu buněk CD4+ byl $881,5 \times 10^6$ buněk/l (rozmezí 458 až 1327×10^6 buněk/l).

Všech 26 subjektů léčených rilpivirinem (v kombinaci s BR) bylo ve 48. týdnu virologicky suprimováno (virová nálož v plasmě < 50 kopií/ml). Medián změny počtu buněk CD4+ z výchozích hodnot ve 48. týdnu byl $-27,5 \times 10^6$ buněk/l (rozmezí -275 až 279×10^6 buněk/l).

Těhotenství

V kombinaci se základní léčbou byl rilpivirin hodnocen ve studii s 19 těhotnými ženami během druhého a třetího trimestru a po porodu. Farmakokinetická data prokázala, že celková expozice (AUC) rilpivirinu jako část antiretrovirové léčby byla přibližně o 30 % nižší během těhotenství v porovnání s poporodním obdobím (6-12 týdnů). Virologická odpověď byla zachována po celou dobu hodnocení: z 12 subjektů, kteří studii dokončili, byla u 10 subjektů na konci studie potlačena; u dalších 2 subjektů bylo spatřeno zvýšení virové nálože pouze v poporodním období, u 1 subjektu z důvodu podezření na suboptimální dodržování léčby. U matek se známou infekcí HIV, které dokončily studii, nedošlo k přenosu z matky na dítě u žádného z 10 novorozenců. Rilpivirin byl během těhotenství a po porodu dobře snášen. Nevyskytla se žádná nová bezpečnostní zjištění v porovnání se známým bezpečnostním profilem rilpivirinu u HIV-1 infikovaných dospělých (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti rilpivirinu byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a u antiretrovirovou terapií dosud neléčených a virologicky suprimovaných pacientů ve věku ≥ 6 let a s tělesnou hmotností ≥ 16 kg infikovaných HIV-1. Expozice rilpivirinu byla obecně nižší u pacientů infikovaných HIV-1 než u zdravých dobrovolníků.

Absorpce

Po perorálním podání je maximální koncentrace rilpivirinu v plasmě obvykle dosažena během 4 – 5 hodin. Celková biologická dostupnost přípravku EDURANT není známa.

Vliv jídla na absorpci

Po podání přípravku EDURANT nalačno byla expozice rilpivirinu přibližně o 40 % nižší než po podání s jídlem s normálním kalorickým obsahem (533 kcal) nebo s vysoce kalorickým jídlem s vysokým obsahem tuku (928 kcal). Po užití přípravku EDURANT pouze s výživným nápojem bohatým na bílkoviny byly expozice o 50 % nižší než po užití s jídlem. Pro dosažení optimální absorpce je nutno užívat EDURANT s jídlem.

Podání 2,5mg tablet dispergovaných ve vodě nalačno nebo po požití jogurtu vedlo v porovnání s podáním po jídle s normálním obsahem kalorií (533 kcal) k o 31 %, respektive o 28 % nižší expozici. Užívání

přípravku EDURANT nalačno nebo pouze s výživným nápojem nebo jogurtem může vést ke snížení koncentrace rilpivirinu v plasmě, což může potenciálně snížit jeho léčivý účinek (viz bod 4.2).

Distribuce

Rilpivirin se *in vitro* váže přibližně z 99,7 % na bílkoviny plazmy, primárně na albumin. Distribuce rilpivirinu do jiných kompartmentů než plazma (např. mozkomíšní mok, sekrety genitálu) nebyla u lidí hodnocena.

Biotransformace

In vitro pokusy ukazují, že rilpivirin podléhá primárně oxidačnímu metabolismu zprostředkovanému cytochromy P450 (CYP) 3A systémem.

Eliminace

Terminální eliminační poločas rilpivirinu je přibližně 45 hodin. Po jednorázovém perorálním podání ¹⁴C-rilpivirinu se průměrně 85 % radioaktivity objevilo ve stolici a 6,1 % v moči. Ve stolici tvořil nezměněný rilpivirin průměrně 25 % podané dávky. V moči byly detekovány pouze stopy nezměněného rilpivirinu (< 1 % dávky).

Další informace pro zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika rilpivirinu u antiretrovirovou terapií dosud neléčených nebo virologicky suprimovaných pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku 6 let až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 16 kg léčených doporučeným, na tělesné hmotnosti založeným dávkovacím režimem rilpivirinu byla srovnatelná nebo vyšší (tj. AUC je o 39 % vyšší, založeno na farmakokinetickém modelování) než hodnoty získané u dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1.

Farmakokinetika rilpivirinu u pediatrických pacientů ve věku méně než 6 let nebo s tělesnou hmotností méně než 16 kg nebyla u pacientů formálně hodnocena.

Pohlaví

Mezi ženami a muži nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice rilpivirinu.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HIV ukazuje, že rasa nemá na expozici rilpivirinu klinicky významný vliv.

Porucha funkce jater

Rilpivirin je primárně metabolizován a vylučován játry. Ve studii srovnávající 8 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A) s 8 kontrolními pacienty a 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) s 8 kontrolními pacienty byla expozice rilpivirinu po opakovaném podání o 47 % vyšší u lehké poruchy funkce jater a o 5 % vyšší u středně těžké poruchy funkce jater. Nelze však vyloučit, že u středně těžké poruchy funkce jater je farmakologicky aktivní expozice nevázanému rilpivirinu významně zvýšena.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování, ale doporučuje se opatrnost. EDURANT nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C). Proto se EDURANT nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Souběžná infekce virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Populační farmakokinetická analýza u pacientů souběžně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C neprokázala žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku rilpivirinu.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika rilpivirinu nebyla studována u pacientů s renální insuficiencí. Vylučování rilpivirinu ledvinami je zanedbatelné. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu ledvinového onemocnění je nutno EDURANT užívat s opatrností, protože koncentrace v plazmě mohou být zvýšeny kvůli změnám v absorpci léčiva, jeho distribuci a/nebo metabolismu sekundárně k poruše ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu ledvinového onemocnění lze kombinaci přípravku EDURANT s účinným inhibitorem CYP3A užívat pouze, pokud přínos převáží riziko. Vzhledem k tomu, že se rilpivirin silně váže na bílkoviny plazmy, není pravděpodobné, že by jej bylo možno odstranit hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz bod 4.2).

Těhotenství a poporodní období

Během těhotenství byla expozice celkovému rilpivirinu nižší (podobná 2. a 3. trimestru) při užívání 25 mg rilpivirinu jednou denně jako součást antiretrovirové léčby v porovnání s poporodním obdobím (viz tabulka 8). Během těhotenství ve srovnání s poporodním obdobím bylo snížení (tj. aktivních) farmakokinetických parametrů nevázaného rilpivirinu méně vyjádřeno oproti celkovému rilpivirinu.

Ženy, které užívaly rilpivirin v dávce 25 mg jednou denně během 2. trimestru těhotenství, měly průměrné intraindividuální hodnoty celkového rilpivirinu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} o 21 %, 29 %, resp 35 % nižší ve srovnání s poporodním obdobím; během 3. trimestru těhotenství hodnoty C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} o 20 %, 31 %, resp 42 % nižší ve srovnání s poporodním obdobím.

Tabulka 8: Výsledky farmakokinetiky celkového rilpivirinu po podání rilpivirinu v dávce 25mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během 2. trimestru, 3. trimestru těhotenství a v poporodním období			
Farmakokinetika celkového rilpivirinu (průměr ± SD, t_{max} : medián [rozmezí])	Po porodu (6-12 týdnů) (n = 11)	2. trimestr těhotenství (n = 15)	3. trimestr těhotenství (n = 13)
C_{min} , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podání

U hlodavců byla pozorována hepatotoxicita spojená s indukcí jaterních enzymů. U psů byly zaznamenány účinky podobné cholestáze.

Studie reprodukční toxicity

Studie na zvířatech neprokázaly relevantní embryotoxicitu nebo fetotoxicitu nebo vliv na reprodukční funkce. U potkanů a králíků se neprojevovala teratogenita. Expozice (na základě AUC) v embryo-fetálních

No Observed Effects Levels (NOAEL) u potkanů a králíků byly 15krát, resp. 70krát, vyšší než expozice u lidí (starší než 12 let věku) při doporučené dávce.

Kancerogeneze a mutageneze

Rilpivirin byl hodnocen na kancerogenní potenciál podáváním sondou do žaludku myším a potkanům až po 104 týdnů. V nejnižších testovaných dávkách ve studiích kancerogenity byly systémové expozice rilpivirinu (na základě AUC) 12krát vyšší (myši) a 1,4krát vyšší (potkani) v porovnání s očekávanou expozicí u lidí při doporučené dávce. U potkanů nebyla žádná neoplazmata spojená s léčivem. U myši byl rilpivirin pozitivní na hepatocelulární neoplazmata jak u samců, tak i u samic. Pozorované hepatocelulární nálezy u myši mohou být specifické pro hlodavce.

Rilpivirin byl negativní jak bez aktivace metabolického systému, tak s jeho aktivací v *in vitro* reverzním stanovení mutací podle Ames, tak v *in vitro* stanovení klastogenního lymfomu u myši. Rilpivirin neindukoval poškození chromozomů v *in vivo* mikronukleovém testu u myši.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Monohydrát laktosy
Mannitol (E 421)
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Polysorbát 20
Povidon K 30 (E 1201)
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Natrium-stearyl-fumarát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Perforovaný jednodávkový Al/ desikant/Al dětský bezpečnostní blistr a s odlupovací krycí fólií z Al/papíru. Jeden blistr obsahuje 10 x 1 dispergovatelnou tabletu. Jedna krabice obsahuje 90 x 1 dispergovatelnou tabletu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/11/736/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. listopadu 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 22. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.