

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EDURANT 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje rilpivirini hydrochloridum ekvivalentní rilpivirinum 25 mg.

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 je indikován v kombinaci s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u pacientů ve věku 12 let a starších dosud neléčených antiretrovirovými přípravky s virovou náloží $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kopií/ml.

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 infekcí.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku EDURANT je jedna 25mg tableta jednou denně. EDURANT **se musí užívat spolu s jídlem** (viz bod 5.2).

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 opomine užít 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 se další tableta 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 inhibítorem CYP3A (např. inhibítorem HIV proteázy potencovaným ritonavirem) užívat 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 ve věku < 12 let nebyla dosud stanovena. 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

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

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 III 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 větví 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).

Nálezy u dospívajících (ve věku od 12 let do < 18 let) ve studii C213 byly celkově v souladu s těmito daty (viz bod 5.1).

Léčení rilpivirinem mají být pouze dospívající 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 III 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, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy tento léčivý přípravek nemají užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici rilpivirinu

Rilpivirín 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 rilpivirín v dávce 25 mg jednou denně měl klinicky významný vliv na expozici léčivým přípravkům metabolizovaným enzymy CYP.

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

Rilpivirín 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-fumarát* [#] 300 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.

HIV NNRTI		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Nebylo studováno.	Současné podávání rilpivirinu s dalšími NNRTI se nedoporučuje.
HIV PI – se současným podáním nízké dávky ritonaviru		
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.	
HIV PI – bez současného podání nízké dávky ritonaviru		
Nepotencované PI (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Nebylo studováno. Očekává se vyšší expozice rilpivirinu. (inhibice enzymů CYP3A)	Není nutná úprava dávkování.
Antagonisté CCR5		
Maravirok	Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.	Není nutná úprava dávkování.
HIV inhibitory integrázy		
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		
ANTIPILEPTIKA		
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-O-desacetyl-rifabutinu ↔ C _{min} 25-O-desacetyl-rifabutinu ↔ C _{max} 25-O-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 H₂-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 rilpivirem a léčivým přípravkem byly vyhodnoceny v rámci klinického hodnocení. Ostatní zmíněné lékové interakce se předpokládají.

Toto hodnocení interakcí bylo provedeno s vyšší než doporučenou dávkou 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 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

O užívání rilpivirinu u těhotných žen jsou k dispozici omezené údaje (méně než 300 výsledků týkajících se těhotenství)(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 přímé či nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k reprodukční toxicitě (viz bod 5.3)

Jako preventivní opatření je vhodné se užívání přípravku EDURANT během těhotenství vyhnout.

Kojení

Není známo, zda se rilpivirin vylučuje do mateřského mléka. Rilpivirin se vylučuje do mléka potkanů. Z důvodů jak možného přenosu HIV, tak i možných nežádoucích účinků u kojenců, mají být matky poučeny, že nemají kojit, pokud užívají rilpivirin.

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 III 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 mírné 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 četnosti. Četnosti 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 četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající četností.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u antiretrovirové léčby rilpivirinem dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (souhrnné údaje z hodnocení po 96 týdnech fáze III studie ECHO a THRIVE) N = 686		
Třídy orgánových systémů	Kategorie četnosti	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 reaktivity
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

Laboratorní abnormality

Ve skupině s rilpivirinem byla podle analýzy hodnocení fáze III 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 reaktivity

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)

Posouzení bezpečnosti je založeno na analýze 48týdenní otevřené jednoramenné studie fáze II, 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 (všechny stupně, ≥ 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.

Bezpečnost a účinnost rilpivirinu u dětí ve věku < 12 let nebyly dosud stanoveny. K dispozici nejsou žádné údaje.

Další zvláštní populace

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

U pacientů nakažených 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 nakažených 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 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 III 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.

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 antivirotek 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 ($FC \leq BCO$) 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 III (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 četností 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 placebo, 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

Dosud neléčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1

Průkaz účinnosti rilpivirinu je založen na analýze 96týdenních údajů z 2 randomizovaných dvojité slepých aktivně kontrolovaných studií fáze III 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 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 nakažených 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 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. Četnost virologického selhání v 96. týdnu byla však vyšší ve větvi s rilpivirinem než ve větvi s efavirenzem; většina virologických selhání se však vyskytla během prvních 48 týdnů léčby. Ukočení 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 (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)

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 +228x 10⁶ buněk/l u skupiny s rilpivirinem a +219x 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*
Léčení 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)
Léčení 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 párovanými genotypy (počátek a selhání léčby) byl 71, 11 a 4 pro rilpivirin a 30, 10 a 2 pro režimy s efavirenzem, tenofoviem/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 IIb v léčbě dosud neléčených dospělých pacientů nakažených 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 III, 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

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost rilpivirinu 25 mg jednou denně v kombinaci s investigátorem vybranou BR obsahující dva NRTI, byla hodnocena v otevřené jednoramenné studii fáze II 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).

Podíl pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48 (TLOVR) byl 72,2 % (26/36). Podíl odpovědi byl vyšší u pacientů s počáteční virovou náloží $\leq 100\ 000$ kopií/ml (78,6 %, 22/28) v porovnání s těmi, kteří měli počáteční virovou nálož $> 100\ 000$ kopií/ml (50,0 %, 4/8). Podíl virologického selhání byl 22,2 % (8/36). Podíl virologického selhání byl nižší u pacientů s počáteční virovou náloží $\leq 100\ 000$ kopií/ml (17,9 %, 5/28) v porovnání s těmi, kteří měli počáteční virovou nálož $> 100\ 000$ kopií/ml (37,5 %, 3/8). Rezistence rilpivirinových mutací byla pozorována u 62,5 % (5/8) pacientů s virologickým selháním. U 4 z těchto 5 pacientů byla také pozorována rezistence na NRTI. Jeden pacient přerušil kvůli nežádoucímu účinku a 1 pacient přerušil z jiných důvodů než výskyt nežádoucího účinku nebo virologické selhání. V týdnu 48 bylo průměrné zvýšení počtu CD4+ buněk z počáteční hodnoty na $201,2 \times 10^6$ buněk/l.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s rilpivirinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě infekce virem lidské imunodeficiencie (HIV-1) (viz bod 4.2 o použití u pediatrické populace).

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 dosud neléčených pacientů ve věku 12 let a starších nakažených HIV-1. Expozice rilpivirinu byla obecně nižší u pacientů nakažených 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 (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 jeho léčivý účinek (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 z organismu

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

Pediatriká populace (ve věku méně než 18 let)

Farmakokinetika rilpivirinu u dospívajících, dosud neléčených pacientů infikovaných virem HIV-1 dostávajících EDURANT 25 mg jednou denně byla srovnatelná s farmakokinetikou u dospělých, dosud neléčených pacientů infikovaných virem HIV-1 dostávajících EDURANT 25 mg jednou denně. Podobně jako u dospělých, tělesná hmotnost u dospívajících ve studii C213 (33 až 93 kg) neměla vliv na farmakokinetiku rilpivirinu.

Farmakokinetika rilpivirinu u pediatrických pacientů ve věku < 12 let se zkoumá. Doporučení pro dávkování u pediatrických pacientů ve věku < 12 let není možné vytvořit vzhledem k nedostatečným údajům (viz bod 4.2).

Starší osoby

Populační farmakokinetická analýza u pacientů nakažených 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 nakažených 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 nakažených 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 6). 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 6: 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 neprojevila teratogenita. Expozice v embryo-fetálních No Observed Effects Levels (NOAEL) u potkanů a králíků byly 15krát, resp. 70krát, vyšší než expozice u lidí při doporučeném dávkování 25 mg jednou denně.

Kancinogeneze a mutageneze

Rilpivirin byl hodnocen na kancinogenní potenciál podáváním sondou do žaludku myším a potkanům až po 104 týdny. V nejnižších testovaných dávkách ve studiích kancinogenity byly systémové expozice rilpivirinu (na základě AUC) 21násobné (u myši) a 3násobné (u potkanů) vzhledem k expozicím u lidí při doporučené dávce (25 mg jednou denně). U potkanů nebyla žádná neoplazmata spojená s léčivem. U myši byl rilpivirin pozitivní na hepatocelulární neoplazmata jak u samic, 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

Povidon K30
Polysorbát 20
Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktosy
Hypromelosa 2910/6
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3000
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

31. ledna 2019

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