

1. NÁZOV LIEKU

EDURANT 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje rilpiviríniumchlorid, čo zodpovedá 25 mg rilpivirínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až takmer biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 6,4 mm, s vyrazeným označením „TMC” na jednej strane a „25” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

EDURANT v kombinácii s inými antiretrovirovými liekmi je indikovaný na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) pacientom vo veku 12 rokov a starších bez predchádzajúcej antiretrovirusej liečby s vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA kópií/ml.

Použitie lieku EDURANT sa má riadiť skúškou genotypovej rezistencie (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku EDURANT je jedna 25 mg tableta, ktorá sa užíva jedenkrát denne. EDURANT **sa musí užívať s jedlom** (pozri časť 5.2).

Úprava dávky

U pacientov súbežne užívajúcich rifabutín sa má dávka lieku EDURANT zvýšiť na 50 mg (dve 25 mg tablety) jedenkrát denne. Keď sa súbežné užívanie rifabutínu ukončí, dávka lieku EDURANT sa má znížiť na 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Vynechanie dávky

Ak pacient vynechá dávku lieku EDURANT a uvedomí si to do 12 hodín od času, kedy liek zvyčajne užíva, musí užiť liek spolu s jedlom čím skôr a pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime. Ak pacient vynechá dávku lieku EDURANT a uvedomí si to až po uplynutí viac než 12 hodín, nemá si zobrať vynechanú dávku, ale má pokračovať vo zvyčajnom harmonograme užívania lieku.

Ak pacient vracia do 4 hodín od užitia lieku, treba užiť s jedlom ďalšiu tabletu lieku EDURANT. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užitia lieku, pacient nemusí užiť ďalšiu dávku lieku EDURANT až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Informácie o použití lieku EDURANT u pacientov vo veku > 65 rokov sú obmedzené. U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania lieku EDURANT (pozri časť 5.2). EDURANT sa má v tejto populácii používať opatrne.

Porucha funkcie obličiek

EDURANT sa skúmal predovšetkým u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Úprava dávkovania rilpivirínu nie je potrebná u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v terminálnom štádiu renálneho ochorenia sa má rilpivirín podávať opatrne. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v terminálnom štádiu renálneho ochorenia sa kombinácia rilpivirínu so silným inhibítorom CYP3A (napr. inhibítorom HIV proteázy posilneným ritonavírom) má použiť len v prípade, ak prospech prevyšuje riziko (pozri časť 5.2).

Liečba rilpivirínom viedla k skorému miernemu zvýšeniu hladín kreatinínu v sére; tento stav sa časom nemenil a nepovažuje sa za klinicky významný (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití lieku EDURANT u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha). Úprava dávkovania lieku EDURANT nie je potrebná u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. EDURANT sa má používať opatrne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. EDURANT sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Z tohto dôvodu sa neodporúča podávať EDURANT pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku EDURANT u detí vo veku < 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Gravidita

Nižšie expozície rilpivirínu boli pozorované počas gravidity, preto sa má dôkladne sledovať vírusová záťaž. Alternatívne sa môže zväžiť prechod na iný ART režim (pozri časti 4.4, 4.6, 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

EDURANT sa musí užívať perorálne, jedenkrát denne **s jedlom** (pozri časť 5.2). Odporúča sa, aby sa filmom obalené tablety prehltli vcelku s vodou a aby sa nežuli ani nedrvili.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

EDURANT sa nemá používať v kombinácii s nasledujúcimi liekmi, pretože môže dôjsť k významnému poklesu plazmatickej koncentrácie rilpivirínu (z dôvodu indukcie enzýmu CYP3A alebo zvýšenia gastrického pH), čo môže mať za následok stratu terapeutického účinku lieku EDURANT (pozri časť 4.5):

- antikonvulzíva karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín
- liečivá proti mykobaktériám rifampicín, rifapentín
- inhibítory protónovej pumpy ako omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- glukokortikoid dexametazón podávaný systémovo, s výnimkou liečby jednorazovou dávkou ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Virologické zlyhanie a vývoj rezistencie

EDURANT sa nehodnotil u pacientov s predchádzajúcim virologickým zlyhaním na inú antiretrovírusovú liečbu. Zoznam mutácií súvisiacich s rezistenciou na rilpivirín uvedený v časti 5.1 má slúžiť ako návod pre použitie lieku EDURANT u pacientov bez predchádzajúcej liečby.

V zlúčenej analýze účinnosti zo skúšaní III. fázy u dospelých v priebehu 96 týždňov, bolo u pacientov liečených rilpivirínom s úvodnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml väčšie riziko virologického zlyhania (18,2 % s rilpivirínom oproti 7,9 % s efavirenzom) v porovnaní s pacientmi s úvodnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml (5,7 % s rilpivirínom oproti 3,6 % s efavirenzom). Väčšie riziko virologického zlyhania u pacientov v ramene s rilpivirínom bolo pozorované v prvých 48 týždňoch týchto skúšaní (pozri časť 5.1). Pacienti s úvodnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml, u ktorých sa vyskytlo virologické zlyhanie, vykazovali vyššiu mieru z liečby vyplývajúcej rezistencie na skupinu nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NNRTI). Rezistencia súvisiaca s lamivudínom/emtricitabínom sa rozvinula viac u pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu na rilpiviríne, ako u tých, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu na efavirenze (pozri časť 5.1).

Zistenia u dospievajúcich (vo veku od 12 do 18 rokov) v štúdií TMC278-C213 boli vo všeobecnosti v súlade s týmito údajmi (pre podrobnejšie informácie pozri časť 5.1).

Iba tí dospievajúci pacienti, u ktorých sa predpokladá, že budú mať dobrú adhérenciu k antivirotickej liečbe, majú byť liečení rilpivirínom, pretože suboptimálna adhérenca môže viesť k vzniku rezistencie a strate možností liečby v budúcnosti.

Rovnako ako pri iných antiretrovírusových liekoch, použitie rilpivirínu sa má riadiť skúškou rezistencie (pozri časť 5.1).

Kardiovaskulárny systém

Pri supratherapeutických dávkach (75 a 300 mg jedenkrát denne) sa rilpivirín spájal s predĺžením QTc intervalu na elektrokardiograme (EKG) (pozri časti 4.5, 4.8 a 5.2). EDURANT užívaný v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne nie je spojený s klinicky významným účinkom na QTc. EDURANT sa má užívať opatrne, keď sa užíva spolu s liekmi so známym rizikom *torsade de pointes*.

Syndróm reaktívacie imunitného systému

U pacientov infikovaných vírusom HIV a so závažným deficitom imunity v čase začatia CART môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény, čo môže zapríčiniť závažný klinický stav, prípadne zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sa typicky pozorujú v prvých týždňoch alebo mesiacoch od začatia podávania CART. Vhodným príkladom je cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobaktériové infekcie a pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jiroveci*. Akékoľvek príznaky zápalu treba zhodnotiť a v prípade nutnosti pristúpiť k liečbe.

Boli tiež hlásené aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) vyskytujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie; zaznamenaný čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Gravidita

EDURANT sa má používať počas gravidity len vtedy, ak potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko. Nižšie expozície rilpivirínu počas gravidity boli pozorované pri podávaní rilpivirínu v dávke 25 mg jedenkrát denne. V štúdiách fázy III bola nižšia expozícia rilpivirínu podobná expozícii pozorovanej v gravidite spojená so zvýšeným rizikom virologického zlyhania, preto sa má dôkladne sledovať vírusová záťaž (pozri časti 4.6, 5.1 a 5.2). Alternatívne sa môže zvažiť prechod na iný ART režim.

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku EDURANT

EDURANT obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu rilpivirínu

Rilpivirín sa primárne metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP)3A. Lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú CYP3A, teda môžu ovplyvniť klírens rilpivirínu (pozri časť 5.2). Zaznamenalo sa, že súčasné podávanie rilpivirínu a liekov, ktoré indukujú CYP3A, znižuje plazmatickú koncentráciu rilpivirínu, čo by potenciálne mohlo oslabiť terapeutický účinok rilpivirínu. Zaznamenalo sa, že súčasné podávanie rilpivirínu a liekov, ktoré inhibujú CYP3A, zvyšuje plazmatickú koncentráciu rilpivirínu. Súčasné podávanie rilpivirínu a liekov, ktoré zvyšujú gastrické pH, môže mať za následok zníženie plazmatickej koncentrácie rilpivirínu, čo by potenciálne mohlo oslabiť terapeutický účinok lieku EDURANT.

Lieky, ktoré sú ovplyvnené užívaním rilpivirínu

Nie je pravdepodobné, že by rilpivirín podávaný v dávke 25 mg jedenkrát denne, mal klinicky relevantný účinok na expozíciu liekov metabolizovaných prostredníctvom enzýmov CYP. Rilpivirín v podmienkach *in vitro* inhibuje P-glykoproteín (IC_{50} je 9,2 μ M). V klinických štúdiách rilpivirín výrazne neovplyvňoval farmakokinetiku digoxínu. Nemožno však úplne vylúčiť, že rilpivirín môže zvýšiť expozíciu iným liekom transportovaným P-glykoproteínom, ktoré sú citlivejšie na inhibíciu P-gp v čreve, napr. dabigatran etexilát.

Rilpivirín je *in vitro* inhibítor transportéra MATE-2K s $IC_{50} < 2,7$ nM. Klinické dôsledky tohto nálezu nie sú v súčasnosti známe.

Známe a teoretické interakcie s vybranými antiretrovírusovými a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka interakcií

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Interakcie medzi rilpivirínom a súčasne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako „ \uparrow ”, zníženie ako „ \downarrow ”, bezo zmeny ako „ \leftrightarrow ”, neaplikovateľné ako „NA”, interval spoľahlivosti ako „IS”).

Tabuľka 1: INTERAKCIE A ODPORÚČANÉ DÁVKOVANIE INÝCH LIEKOV		
Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Priemerná geometrická zmena (%)	Odporúčania ohľadne súbežného podávania liekov
ANTIINFEKTÍVA		
Antiretrovirové lieky		
<i>HIV NRTI/N[_t]RTI</i>		
Didanozín* [#] 400 mg jedenkrát denne	didanozín AUC ↑ 12 % didanozín C _{min} NA didanozín C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C _{min} ↔ rilpivirín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania. Didanozín sa má podávať najmenej dve hodiny pred užitím rilpivirínu alebo najmenej štyri hodiny po jeho užití.
Tenofovir-disoproxil* [#] 245 mg jedenkrát denne	tenofovir AUC ↑ 23 % tenofovir C _{min} ↑ 24 % tenofovir C _{max} ↑ 19 % rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C _{min} ↔ rilpivirín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Iné NRTI (abakavir, emtricitabín, lamivudín, stavudín a zidovudín)	Neskúmali sa. Neočakávajú sa klinicky relevantné liekové interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
<i>HIV NNRTI</i>		
NNRTI (delavirdín, efavirenz, etravirín, nevirapín)	Neskúmali sa.	Neodporúča sa podávať rilpivirín súčasne s inými NNRTI.
<i>HIV PI – pri súbežnom podávaní s nízkou dávkou ritonaviru</i>		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg jedenkrát denne	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↑ 130 % rilpivirín C _{min} ↑ 178 % rilpivirín C _{max} ↑ 79 % (inhibícia enzýmov CYP3A)	Súčasné podávanie rilpivirínu s PI posilnenými ritonavírom vyvoláva zvýšenie plazmatickej koncentrácie rilpivirínu, ale nie je potrebná úprava dávkovania.
Lopinavir/ritonavir (mäkká gélová kapsula)* [#] 400/100 mg dvakrát denne	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11 % lopinavir C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↑ 52 % rilpivirín C _{min} ↑ 74 % rilpivirín C _{max} ↑ 29 % (inhibícia enzýmov CYP3A)	
Iné posilnené PI (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Neskúmali sa.	
<i>HIV PI – bez súčasného podávania nízkej dávky ritonaviru</i>		
Neposilnené PI (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Neskúmali sa. Očakáva sa zvýšená expozícia rilpivirínu. (inhibícia enzýmov CYP3A)	Nie je potrebná úprava dávkovania.
<i>Antagonisty CCR5</i>		
Maravirok	Neskúmal sa. Neočakávajú sa klinicky relevantné liekové interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.

<i>HIV Inhibitory prenosu reťazcov integrázou</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9 % raltegravir C _{min} ↑ 27 % raltegravir C _{max} ↑ 10 % rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C _{min} ↔ rilpivirín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Iné antivírusové lieky		
Ribavirín	Neskúmal sa. Neočakávajú sa klinicky relevantné liekové interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10 % rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C _{min} ↑ 25 % rilpivirín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
INÉ LIEKY		
ANTI-KONVULZÍVA		
Karbamazepín Oxkarbazepín Fenobarbital Fenytoín	Neskúmali sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s týmito antikonvulzívami, pretože súčasné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
AZOLOVÉ ANTIMYKOTIKÁ		
Ketokonazol* [#] 400 mg jedenkrát denne	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol C _{min} ↓ 66 % ketokonazol C _{max} ↔ (indukcia CYP3A z dôvodu použitia vysokej dávky rilpivirínu v štúdií) rilpivirín AUC ↑ 49 % rilpivirín C _{min} ↑ 76 % rilpivirín C _{max} ↑ 30 % (inhibícia enzýmov CYP3A)	Pri odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne nie je potrebná úprava dávkovania pri súčasnom podaní rilpivirínu s ketokonazolom.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Neskúmali sa. Súčasné podávanie EDURANT s azolovými antimykotikami môže vyvolať zvýšenie plazmatickej koncentrácie rilpivirínu. (inhibícia enzýmov CYP3A)	Nie je potrebná úprava dávkovania.

LIEČIVÁ PROTI MYKOBAKTÉRIÁM		
Rifabutín* 300 mg jedenkrát denne†	rifabutín AUC ↔ rifabutín C _{min} ↔ rifabutín C _{max} ↔ 25-O-desacetyl-rifabutín AUC ↔ 25-O-desacetyl-rifabutín C _{min} ↔ 25-O-desacetyl-rifabutín C _{max} ↔	Počas súbežného užívania rilpivirínu s rifabutínom sa má dávka rilpivirínu zvýšiť z 25 mg jedenkrát denne na 50 mg jedenkrát denne. Keď sa súbežné užívanie rifabutínu ukončí, dávka rilpivirínu sa má znížiť na 25 mg jedenkrát denne.
300 mg jedenkrát denne (+ 25 mg rilpivirínu jedenkrát denne)	rilpivirín AUC ↓ 42 % rilpivirín C _{min} ↓ 48 % rilpivirín C _{max} ↓ 31 %	
300 mg jedenkrát denne (+ 50 mg rilpivirínu jedenkrát denne)	rilpivirín AUC ↑ 16 %* rilpivirín C _{min} ↔* rilpivirín C _{max} ↑ 43 %*	
	*v porovnaní so samotným rilpivirínom 25 mg jedenkrát denne (indukcia enzýmov CYP3A)	
Rifampicín*# 600 mg jedenkrát denne	rifampicín AUC ↔ rifampicín C _{min} NA rifampicín C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicín AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicín C _{min} NA 25-desacetyl-rifampicín C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↓ 80 % rilpivirín C _{min} ↓ 89 % rilpivirín C _{max} ↓ 69 %	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s rifampicínom, pretože súčasné podávanie bude mať pravdepodobne za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
	(indukcia enzýmov CYP3A)	
Rifapentín	Neskúmal sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s rifapentínom, pretože súčasné podávanie bude mať pravdepodobne za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
	(indukcia enzýmov CYP3A)	
MAKROLIDOVÉ ANTIBIOTIKÁ		
Klaritromycín Erytromycín	Neskúmali sa. Očakáva sa zvýšená expozícia rilpivirínu.	Kde je to možné, je potrebné zvážiť alternatívne možnosti, napr. azitromycín.
	(inhibícia enzýmov CYP3A)	
GLUKOKORTIKOIDY		
Dexametazón (podávaný systémovo, s výnimkou použitia jednorazovej dávky)	Neskúmal sa. Očakáva sa od dávky závislé zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.	Rilpivirín sa nemá používať v kombinácii so systémovo podávaným dexametazónom (s výnimkou jednorazovej dávky), pretože súčasné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3). Je potrebné zvážiť alternatívne možnosti, najmä pri dlhodobom podávaní.
	(indukcia enzýmov CYP3A)	
INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY		
Omeprazol*# 20 mg jedenkrát denne	omeprazol AUC ↓ 14 % omeprazol C _{min} NA omeprazol C _{max} ↓ 14 % rilpivirín AUC ↓ 40 % rilpivirín C _{min} ↓ 33 % rilpivirín C _{max} ↓ 40 %	Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy, pretože súčasné podávanie bude mať pravdepodobne za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).
	(znížená absorpcia z dôvodu zvýšenia gastrického pH)	

Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol	Neskúmali sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. (znížená absorpcia z dôvodu zvýšenia gastrického pH)	
ANTAGONISTY H₂-RECEPTORA		
Famotidín** 40 mg jednorazová dávka užitá 12 hodín pred rilpivirínom	rilpivirín AUC ↓ 9 % rilpivirín C _{min} NA rilpivirín C _{max} ↔	Kombináciu rilpivirínu s antagonistami H ₂ -receptora treba používať obzvlášť opatrne. Majú sa použiť antagonisy H ₂ -receptora, ktoré možno dávkovať jedenkrát denne. Má sa použiť prísny dávkovací režim, t. j. antagonista H ₂ -receptora sa má užiť najmenej 12 hodín pred užitím alebo najmenej 4 hodiny po užití rilpivirínu.
Famotidín** 40 mg jednorazová dávka užitá 2 hodiny pred rilpivirínom	rilpivirín AUC ↓ 76 % rilpivirín C _{min} NA rilpivirín C _{max} ↓ 85 % (znížená absorpcia z dôvodu zvýšenia gastrického pH)	
Famotidín** 40 mg jednorazová dávka užitá 4 hodiny po rilpiviríne	rilpivirín AUC ↑ 13 % rilpivirín C _{min} NA rilpivirín C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidín Nizatidín Ranitidín	Neskúmali sa. (znížená absorpcia z dôvodu zvýšenia gastrického pH)	
ANTACIDÁ		
Antacidá (napr. hydroxid hlinitý alebo hydroxid horečnatý, uhličitan vápenatý)	Neskúmali sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. (znížená absorpcia z dôvodu zvýšenia gastrického pH)	Kombináciu rilpivirínu s antacidami treba používať obzvlášť opatrne. Antacidá sa majú podávať buď najmenej 2 hodiny pred užitím rilpivirínu alebo najmenej 4 hodiny po jeho užití.
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
Metadón* 60-100 mg jedenkrát denne, individuálna dávka	R(-) metadón AUC ↓ 16 % R(-) metadón C _{min} ↓ 22 % R(-) metadón C _{max} ↓ 14 % rilpivirín AUC ↔* rilpivirín C _{min} ↔* rilpivirín C _{max} ↔* * na základe kontrol anamnézy	Na začiatku súčasného podávania metadónu s rilpivirínom nie je potrebná úprava dávkovania. Odporúča sa však klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby metadónom.
ANTIARYTMIKÁ		
Digoxín*	digoxín AUC ↔ digoxín C _{min} NA digoxín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran etexilát	Neskúmal sa. Nemožno vylúčiť riziko zvýšenia plazmatických koncentrácií dabigatranu. (inhibícia intestinálneho P-gp)	Kombináciu rilpivirínu s dabigatran etexilátom treba používať opatrne.
ANTIDIABETIKÁ		
Metformín* 850 mg jednorazová dávka	metformín AUC ↔ metformín C _{min} NA metformín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
RASTLINNÉ PRÍPRAVKY		
Eubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Neskúmal sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu. (indukcia enzýmov CYP3A)	Rilpivirín sa nesmie podávať v kombinácii s prípravkami, ktoré obsahujú Eubovník bodkovaný, pretože súčasné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).

ANALGETIKÁ		
Paracetamol*# 500 mg jednorazová dávka	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C _{min} ↑ 26 % rilpivirín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
Etinylestradiol* 0,035 mg jedenkrát denne Noretindrón* 1 mg jedenkrát denne	etinylestradiol AUC ↔ etinylestradiol C _{min} ↔ etinylestradiol C _{max} ↑ 17 % noretindrón AUC ↔ noretindrón C _{min} ↔ noretindrón C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↔* rilpivirín C _{min} ↔* rilpivirín C _{max} ↔* * na základe kontrol anamnézy	Nie je potrebná úprava dávkovania.
INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY		
Atorvastatín*# 40 mg jedenkrát denne	atorvastatín AUC ↔ atorvastatín C _{min} ↓ 15 % atorvastatín C _{max} ↑ 35 % rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C _{min} ↔ rilpivirín C _{max} ↓ 9 %	Nie je potrebná úprava dávkovania.
INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg jednorazová dávka	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirín AUC ↔ rilpivirín C _{min} ↔ rilpivirín C _{max} ↔	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Vardenafil Tadalafil	Neskúmali sa.	Nie je potrebná úprava dávkovania.

* Interakcia medzi rilpivirínom a uvedeným liekom sa hodnotila v klinickej štúdií. Všetky ostatné liekové interakcie sú predikované.

Táto interakčná štúdia sa uskutočnila s vyššou dávkou, než je odporúčaná dávka pre rilpivirín a hodnotila maximálny účinok na súčasne podávaný liek. Odporúčanie ohľadom dávkovania platí pre odporúčanú dávku rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne.

† Táto interakčná štúdia sa vykonala s dávkou vyššou ako je odporúčaná dávka pre rilpivirín.

Lieky, ktoré predlžujú QT interval

K dispozícii sú len obmedzené informácie o potenciáli vzniku farmakodynamickej interakcie medzi rilpivirínom a liekmi, ktoré predlžujú QT interval na EKG. V štúdií s účasťou zdravých jedincov sa ukázalo, že supratherapeutické dávky rilpivirínu (75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne) predlžujú QT interval na EKG (pozri časť 5.1). EDURANT sa má používať opatrne, ak sa súčasne podáva s liekom, pri ktorom je známe riziko vzniku *torsade de pointes*.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie alebo fetálnu/neonatólnu toxicitu rilpivirínu (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2). Nižšie expozície rilpivirínu boli pozorované počas gravidity, preto sa má dôkladne sledovať vírusová záťaž.

Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

O užívaní rilpivirínu počas gravidity sa má uvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa rilpivirín vylučuje do ľudského mlieka. Rilpivirín sa vylučuje do mlieka potkaních samíc. Vzhľadom na možnosť prenesenia vírusu HIV ako aj na možnosť vzniku nežiaducich reakcií u dojčených detí je potrebné matky poučiť, aby nedojčili v prípade, že dostávajú rilpivirín.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve rilpivirínu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

EDURANT nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu u niektorých pacientov užívajúcich EDURANT bola hlásená únava, závrat a somnolencia a má sa zväžiť pri hodnotení schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Počas programu klinického vývoja (1 368 pacientov z III. fázy kontrolovaných klinických skúšaní TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE)) 55,7 % pacientov zaznamenalo najmenej jednu nežiaducu reakciu (pozri časť 5.1). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (NÚ) ($\geq 2\%$), ktoré boli aspoň miernej intenzity boli depresia (4,1 %), bolesť hlavy (3,5 %), insomnie (3,5 %), vyrážka (2,3 %) a bolesť brucha (2,0 %). Najčastejšie závažné NÚ súvisiace s liečbou boli hlásené u 7 (1,0 %) pacientov užívajúcich rilpivirín. Medián trvania expozície u pacientov v ramene s rilpivirínom bol 104,3 týždňa, v ramene s efavirenzom to bolo 104,1 týždňa. Väčšina nežiaducich účinkov (NÚ) sa vyskytla v prvých 48 týždňoch liečby.

Vybrané klinické laboratórne abnormality súvisiace s liečbou (stupeň 3 alebo stupeň 4), považované za NÚ, hlásené u pacientov liečených liekom EDURANT boli zvýšenie pankreatickej amylázy (3,8 %), zvýšenie AST (2,3 %), zvýšenie ALT (1,6 %), zvýšená hladina LDL cholesterolu (nalačno, 1,5 %), znížený počet bielych krviniek (1,2 %), zvýšená lipáza (0,9 %), zvýšený bilirubín (0,7 %), zvýšené triglyceridy (nalačno, 0,6 %), pokles hemoglobínu (0,1 %), pokles počtu krvných doštičiek (0,1 %), a zvýšenie celkového cholesterolu (nalačno, 0,1 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

NÚ, ktoré boli hlásené u dospelých pacientov liečených rilpivirínom, sú zhrnuté v Tabuľke 2. NÚ sú vymenované podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Skupiny frekvencií sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú NÚ usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie.

Tabuľka 2: Nežiaduce účinky hlásené u dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 a liečených rilpivirínom, ktorí dovtedy neabsolvovali antiretrovírusovú liečbu (zlúčené údaje z analýzy 96 týždňov klinických skúšaní III. fázy ECHO a THRIVE), N = 686		
Trieda orgánových systémov (SOC)	Kategória frekvencie	NÚ (Rilpivirín+ BR)
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	zníženie počtu bielych krviniek zníženie hemoglobínu zníženie počtu krvných doštičiek
Poruchy imunitného systému	menej časté	syndróm reaktívacie imunitného systému
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	zvýšenie celkového cholesterolu (nalačno) zvýšenie LDL-cholesterolu (nalačno)

	časté	znížená chuť do jedla zvýšenie triglyceridov (nalačno)
Psychické poruchy	veľmi časté	insomnia
	časté	neprirodzené sny depresia poruchy spánku depresívna nálada
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy závraty
	časté	ospalosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea zvýšenie pankreatickej amylázy
	časté	bolesť brucha vracanie zvýšenie lipázy zažívacie ťažkosti sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté	zvýšené hodnoty transamináz
	časté	zvýšená hladina bilirubínu
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava

BR = základný režim (z angl. background regimen)

N = počet pacientov

Abnormálne hodnoty výsledkov laboratórnych vyšetrení

V ramene s rilpivirínom bola v analýze skúšaní III. fázy ECHO a THRIVE v 96. týždni priemerná zmena oproti východiskovým hodnotám (pred liečbou) v celkovom cholesterole (nalačno) 5 mg/dl, v HDL-cholesterole (nalačno) 4 mg/dl, v LDL-cholesterole (nalačno) 1 mg/dl a v triglyceridoch (nalačno) -7 mg/dl.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm reaktivácie imunitného systému

U pacientov infikovaných vírusom HIV a s ťažkým deficitom imunity v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia (vo veku od 12 do 18 rokov)

Zhodnotenie bezpečnosti vychádza z analýzy údajov zo 48 týždňovej otvorenej štúdie fázy II TMC278-C213 s jednou skupinou, v ktorej 36 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby a s hmotnosťou najmenej 32 kg dostávalo rilpivirín (25 mg jedenkrát denne) v kombinácii ďalšími antivirotikami (pozri časť 5.1). Medián trvania expozície bol u pacientov 63,5 týždňa. Žiaden z pacientov neprerušil liečbu z dôvodu NÚ. Neboli zistené žiadne nové NÚ v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované u dospelých.

Väčšina NÚ bola 1. alebo 2. stupňa. Najčastejšie NÚ (všetky stupne, frekvencia vyššia alebo rovnajúca sa 10 %) boli bolesť hlavy (19,4 %), depresia (19,4 %), somnolencia (13,9 %) a nauzea (11,1 %). Neboli hlásené žiadne abnormality laboratórnych výsledkov 3.- 4. stupňa pre AST/ALT ani NÚ zvýšenie transaminázy 3.- 4. stupňa.

V analýze z 240. týždňa štúdie TMC278-C213 u dospelých sa neobjavili žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti.

Bezpečnosť a účinnosť rilpivirínu u detí vo veku < 12 rokov neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Iné osobitné skupiny pacientov

Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

U pacientov súčasne infikovaných vírusom hepatitídy B alebo C dostávajúcich rilpivirín, bola incidencia zvýšenia pečeňových enzýmov vyššia než u pacientov liečených rilpivirínom, ktorí neboli súčasne infikovaní vírusom hepatitídy. Toto pozorovanie platí aj pre rameno s efavirenzom. Farmakokinetická expozícia rilpivirínu u pacientov súčasne infikovaných vírusom hepatitídy bola porovnateľná s expozíciou u pacientov, ktorí neboli zároveň infikovaní vírusom hepatitídy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní liekom EDURANT. Skúsenosti s predávkovaním rilpivirínom u ľudí sú obmedzené. Príznaky predávkovania môžu zahŕňať bolesti hlavy, nevoľnosť, závraty a / alebo abnormálne sny. Liečba predávkovania rilpivirínom pozostáva zo všeobecných podporných opatrení, vrátane sledovania vitálnych znakov a EKG (QT interval), ako aj z pozorovania klinického stavu pacienta. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickou indikáciou alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, ak sú dostupné. Vzhľadom na to, že rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny plazmy, nie je pravdepodobné, že by pomocou dialýzy bolo možné odstrániť významné množstvo liečiva z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AG05

Mechanizmus účinku

Rilpivirín je diarylpyrimidínový NNRTI vírusu HIV-1. Pôsobenie rilpivirínu je sprostredkované nekompetitívnou inhibíciou reverznej transkriptázy (RT) HIV-1. Rilpivirín neinhibuje ľudské bunkové DNA polymerázy α , β a γ .

Antivírusová aktivita *in vitro*

Rilpivirín vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu vírusu HIV-1 v akútne infikovaných líniiach T-buniek so strednou hodnotou EC₅₀ pre HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aj keď rilpivirín vykazuje obmedzenú aktivitu *in vitro* proti vírusu HIV-2 s hodnotami EC₅₀ v rozmedzí 2 510 až 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml), liečba infekcie HIV-2 rilpivirínom sa pri absencii klinických údajov neodporúča.

Rilpivirín vykazuje antivírusovú aktivitu taktiež voči širokému spektru primárnych izolátov zo skupiny M HIV-1 (podtyp A, B, C, D, F, G, H) s hodnotami EC_{50} v rozmedzí 0,07 až 1,01 nM (0,03 až 0,37 ng/ml) a primárnych izolátov zo skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmedzí 2,88 až 8,45 nM (1,06 až 3,10 ng/ml).

Rezistencia

V bunkovej kultúre

Kmene rezistentné na rilpivirín boli vybrané v bunkovej kultúre počínajúc od vírusu HIV-1 divokého typu rozličného pôvodu a podtypov ako aj vírusu HIV-1 rezistentného na NNRTI. Medzi najčastejšie pozorované s rezistenciou súvisiace mutácie, ktoré sa objavili, patrí L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C a M230I.

Rezistencia na rilpivirín sa stanovila ako násobná zmena hodnoty EC_{50} (FC, z angl. fold change) nad hraničnú biologickú hodnotu (BCO, z angl. biological cut off) analýzy.

U dospelých pacientov bez predchádzajúcej liečby

Pre analýzu rezistencie bola použitá širšia definícia virologického zlyhania ako v primárnej analýze účinnosti. V zlúčenej analýze rezistencie z klinických skúšaní III. fázy v 48. týždni v 62 prípadoch virologických zlyhaní (z celkového počtu 72) v ramene s rilpivirínom sa uvádzali údaje o rezistencii na začiatku liečby aj v čase zlyhania. V tejto analýze s rezistenciou súvisiace mutácie spojené s rezistenciou na NNRTI, ktoré sa rozvinuli aspoň u 2 virologických zlyhaniach na rilpivirín, boli: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. V týchto skúšaniach prítomnosť mutácií V90I a V189I na začiatku nemala vplyv na odpoveď. V priebehu liečby rilpivirínom sa najčastejšie objavovala substitúcia E138K, zvyčajne v kombinácii so substitúciou M184I. V analýze v 48. týždni malo 31 zo 62 virologických zlyhaní na rilpivirín sprievodné s rezistenciou súvisiace mutácie na NNRTI a NRTI; 17 z týchto 31 malo kombináciu E138K a M184I. Najčastejšie mutácie boli v analýze 48. týždňa a 96. týždňa rovnaké.

V zlúčenej analýze rezistencie v 96. týždni boli v druhých 48 týždňoch liečby pozorované nižšie miery virologického zlyhania ako v prvých 48 týždňoch liečby. V analýze od 48. do 96 týždňa sa vyskytli dodatočné virologické zlyhania, 24 (3,5 %) v ramene s rilpivirínom a 14 (2,1 %) v ramene s efavirenzom. Spomedzi týchto virologických zlyhaní, 9 z 24 a 4 zo 14 boli u pacientov s východiskovou vírusovou záťažou < 100 000 kópií/ml.

U dospievajúcich pacientov bez predchádzajúcej liečby

V analýze rezistencie v 240. týždni štúdie TMC278-C213 sa pozorovali mutácie súvisiace s rezistenciou (RAM) na rilpivirín u 46,7 % (7/15) pacientov s virologickým zlyhaním a s genotypovými údajmi po úvodnom vyšetrení. Všetci pacienti s RAM na rilpivirín mali aj najmenej 1 NRTI RAM s výskytom počas liečenia v poslednom časovom bode po úvodnom vyšetrení s genotypovými údajmi.

Ak sa zoberú do úvahy všetky získané údaje *in vitro* a *in vivo* u doteraz neliečených pacientov, aktivitu rilpivirínu môžu ovplyvňovať nasledujúce s rezistenciou súvisiace mutácie v prípade, že sú prítomné na začiatku liečby: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I a M230L. Tieto mutácie súvisiace s rezistenciou na rilpivirín majú slúžiť ako návod na použitie lieku EDURANT iba u doteraz neliečenej populácie. Tieto s rezistenciou súvisiace mutácie boli odvodené z údajov *in vivo* a zahŕňali iba doteraz neliečených pacientov a preto ich nemožno použiť na predpovedanie činnosti rilpivirínu u pacientov, u ktorých režim obsahujúci antivirotiká už predtým zlyhal.

Rovnako ako pri iných antiretrovírusových liekoch, použitie lieku EDURANT sa má riadiť skúškou rezistencie.

Skrížená rezistencia

Miestne cieleň NNRTI voči mutantnému vírusu

V súbore 67 rekombinantných laboratórnych kmeňov vírusu HIV-1 s jednou s rezistenciou súvisiacou mutáciou na pozíciách reverznej transkriptázy spojených s rezistenciou voči NNRTI, vrátane najčastejšie prítomného K103N a Y181C, rilpivirín vykazoval antivírusovú aktivitu proti 64 (96 %) týchto kmeňov. Jediné s rezistenciou súvisiace mutácie spojené so stratou citlivosti na rilpivirín boli K101P, Y181I a Y181V. Samotná substitúcia K103N nevedla k zníženiu citlivosti na rilpivirín, ale kombinácia K103N a L100I viedla k 7-násobnému zníženiu citlivosti na rilpivirín.

Rekombinantné klinické izoláty

Rilpivirín si zachovával citlivosť ($FC \leq BCO$) proti 62 % zo 4 786 rekombinantných klinických izolátov vírusu HIV-1, ktoré boli rezistentné na efavirenz a/alebo nevirapín.

Dospelí pacienti infikovaní vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej liečby

V 96. týždni v zlúčenej analýze rezistencie III. fázy klinických skúšaní (ECHO a THRIVE) 42 subjektov z celkového počtu 86 subjektov s virologickým zlyhaním na rilpivirín vykazovalo liečbou vyvolanú rezistenciu na rilpivirín (genotypová analýza). U týchto pacientov bola zaznamenaná fenotypová skrížená rezistencia na iné NNRTI nasledovne: etravirín 32/42, efavirenz 30/42 a nevirapín 16/42. U pacientov s východiskovou vírusovou záťažou $\leq 100\,000$ kópií/ml, 9 z 27 pacientov s virologických zlyhaním na rilpivirín vykazovalo liečbou vyvolanú rezistenciu na rilpivirín (genotypová analýza) s nasledujúcou frekvenciou fenotypovej skríženej rezistencie: etravirín 4/9, efavirenz 3/9 a nevirapín 1/9.

Vplyv na elektrokardiogram

Vplyv rilpivirínu v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne na interval QTcF sa hodnotil v randomizovanej, placebom aj aktívne (moxifloxacinom v dávke 400 mg raz denne) kontrolovanej skríženej štúdií s účasťou 60 zdravých dospelých, pričom sa vykonalo 13 meraní počas 24 hodín v rovnovážnom stave. EDURANT pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg jedenkrát denne sa nespája s klinicky relevantným ovplyvnením intervalu QTc.

Keď sa skúmali supratherapeutické dávky 75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne rilpivirínu podávané zdravým dospelým, maximálne priemerné časovo zhodné (horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti) rozdiely v intervale QTcF oproti placebo po korekcii základu boli 10,7 (15,3) resp. 23,3 (28,4) ms. Podávanie rilpivirínu v rovnovážnom stave v dávke 75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne malo za následok priemernú C_{max} približne 2,6-násobne resp. 6,7-násobne vyššiu, než je priemerná rovnovážna C_{max} pozorovaná pri odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne rilpivirínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí pacienti infikovaní vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej liečby

Dôkaz účinnosti rilpivirínu spočíva na analýzach údajov z 96 týždňov z 2 randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných klinických skúšaní III. fázy TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE). Tieto skúšania mali rovnaký dizajn, výnimkou bol len základný režim liečby (BR, z angl. background regimen). V analýze účinnosti v 96. týždni sa hodnotila miera virologickej odpovede [potvrdená nedetekovateľná vírusová záťaž (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml)] u pacientov dostávajúcich rilpivirín v dávke 25 mg jedenkrát denne popri BR v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali efavirenz v dávke 600 mg jedenkrát denne popri BR. Podobná účinnosť rilpivirínu sa pozorovala v každom klinickom skúšaní, čo dokazuje jeho neinferioritu oproti efavirenu.

Do klinických skúšaní boli zaradení pacienti infikovaní vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, u ktorých plazmatická hladina HIV-1 RNA bola $\geq 5\,000$ kópií/ml a ktorí absolvovali skríning na citlivosť na N(t)RTI a na absenciu špecifických s rezistenciou súvisiacich mutácií NNRTI. V skúšaní ECHO bol BR viazaný na N(t)RTI, tenofovir-disoproxilfumarát plus emtricitabín. V skúšaní THRIVE základný režim pozostával z 2 N(t)RTI vybraných skúšajúcim lekárom: tenofovir-disoproxilfumarát plus emtricitabín alebo zidovudín plus lamivudín alebo abakavir

plus lamivudín. V skúšaní ECHO bola randomizácia stratifikovaná podľa skriningovej vírusovej záťaže. V skúšaní THRIVE bola randomizácia stratifikovaná podľa skriningovej vírusovej záťaže a podľa základného režimu N(t)RTI.

Do spomenutej analýzy boli zaradené údaje od 690 pacientov v klinickom skúšaní ECHO a od 678 pacientov v skúšaní THRIVE, ktorí ukončili 96 týždňov trvajúcu liečbu alebo ju prerušili skôr.

V zlúčenej analýze klinických skúšaní ECHO a THRIVE boli demografické a východiskové charakteristiky vyvážené medzi ramenom liečby rilpivirínom a ramenom s efavirenzom. Tabuľka 3 uvádza vybrané základné charakteristiky ochorenia u pacientov v ramene s rilpivirínom a v ramene s efavirenzom.

Tabuľka 3: Východiskové charakteristiky ochorenia u dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby v klinických skúšaní ECHO a THRIVE (zlúčená analýza)		
	Zlúčené údaje z klinických skúšaní ECHO a THRIVE	
	Rilpivirín+ BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
Východiskové charakteristiky ochorenia		
Medián východiskovej plazmatickej hladiny HIV-1 RNA (rozsah), log ₁₀ kópií/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Medián východiskového počtu buniek CD4+ (rozsah), x 10 ⁶ buniek/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Percentuálny podiel subjektov: so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B/C	7,3 %	9,5 %
Percentuálny podiel pacientov s nasledujúcimi základnými režimami:		
tenofovir-disoproxilfumarát plus emtricitabín	80,2 %	80,1 %
zidovudín plus lamivudín	14,7 %	15,1 %
abakavir plus lamivudín	5,1 %	4,8 %

BR = základný režim (z angl. background regimen)

Nižšie uvedená tabuľka 4 zachytáva výsledky analýzy účinnosti v 48. týždni a v 96. týždni u pacientov liečených rilpivirínom a u pacientov liečených efavirenzom zo zlúčených údajov klinických skúšaní ECHO a THRIVE. Miera odpovede (potvrdená nedetekovateľná vírusová záťaž < 50 HIV-1 RNA kópií/ml) v 96. týždni bola v ramene s rilpivirínom a v ramene s efavirenzom porovnateľná. V 96. týždni bola incidencia virologického zlyhania vyššia v ramene s rilpivirínom ako v ramene s efavirenzom, väčšina virologických zlyhaní sa vyskytla v prvých 48 týždňoch liečby. Ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov boli v 96. týždni vyššie v ramene s efavirenzom ako v ramene s rilpivirínom. Väčšina z týchto ukončení liečby sa vyskytla v prvých 48 týždňoch liečby.

Tabuľka 4: Virologický výsledok u dospelých pacientov v klinických skúšaní ECHO a THRIVE (zlúčené údaje v 48. týždni (primárna) a v 96. týždni; ITT-TLOVR*)						
	Výsledok analýzy v 48. týždni			Výsledok analýzy v 96. týždni		
	Rilpivirín + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Pozorovaný rozdiel (95 % IS) ±	Rilpivirín + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Pozorovaný rozdiel (95 % IS) ±
Odpoveď (potvrdených < 50 HIV-1 RNA kópií/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 odpovede						
Virologické zlyhanie [†]						
Celkové	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

Smrť	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Prerušenie z dôvodu nežiaduceho účinku (NÚ)	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND
Prerušenie z dôvodu iného ako NÚ [†]	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND
Odpoď podľa podkategórií						
Podľa základného NRTI						
Tenofovir/emtricitabín	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)
Zidovudín/lamivudín	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/lamivudín	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)
Podľa východiskovej vírusovej záťaže (kópií/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)
Podľa východiskového počtu CD4 buniek (× 10⁶ buniek/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 = základný režim (z angl. background regimen); IS = interval spoľahlivosti; N = počet subjektov v liečebnej skupine; ND = nestanovené (z angl. not determined).

* Čas s úmyslom liečiť do času straty virologickej odpovede.

± Na základe normálnej aproximácie.

§ Jedinci dosiahli virologickú odpoveď (dve konzekutívne vírusové záťaže < 50 kópií/ml) a odpoveď pretrvávala počas 48./96. týždňa.

Predikovaný rozdiel frekvencie odpovedí (95 % IS) pre analýzu v 48. týždni: 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) a pre analýzu v 96. týždni: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); obe hodnoty p < 0,0001 (pri marginálnej hodnote neinferiority 12 %) z modelu logistickej regresie, vrátane stratifikačných faktorov a štúdie.

† Virologické zlyhanie v zlúčenej analýze účinnosti zahŕňa pacientov, ktorí odstúpili (potvrdená vírusová záťaž ≥ 50 kópií/ml po odpovedi na liečbu) alebo u ktorých nedošlo nikdy k supresii (žiadna potvrdená vírusová záťaž < 50 kópií/ml, buď pokračujúci alebo s prerušenou liečbou z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti).

‡ napr. nedodržanie sledovania, nespolupráca pacienta, odvolanie súhlasu s účasťou na klinickom skúšaní.

V zlúčenej analýze klinických skúšaní ECHO a THRIVE v 96. týždni, priemerná zmena v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote bola +228 × 10⁶ buniek/l v ramene s rilpivirínom a +219 × 10⁶ buniek/l v ramene s efavirenzom [odhadovaný liečebný rozdiel (95 % CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Výsledky rezistencie u pacientov s virologickým zlyhaním definovaným v protokole a s párovanými genotypmi (východiskový stav a zlyhanie) zo zlúčenej analýzy rezistencie v 96. týždni, sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Výsledky rezistencie podľa použitého základného režimu NRTI (zlúčené údaje zo skúšaní ECHO a THRIVE v analýze rezistencie v 96. týždni)				
	tenofovir/ emtricitabín	zidovudín/ lamivudín	abakavir/ lamivudín	Všetci*
Liečenie rilpivirínom				
Rezistencia [#] na emtricitabín/lamivudín % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Rezistencia na rilpivirín % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)

Liečenie efavirenzom				
Rezistencia na emtricitabín/lamivudín % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Rezistencia na efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Počet pacientov s virologickým zlyhaním a párovanými genotypmi (východiskový stav a zlyhanie) bol 71, 11 a 4 pre rilpivirín a 30, 10 a 2 pre režimy s efavirenzom, tenofovirom/emtricitabínom, zidovudínom/lamivudínom resp. abakavirom/lamivudínom.

Rezistencia bola definovaná ako vznik ktorejkoľvek mutácie súvisiacej s rezistenciou pri zlyhaní.

U tých pacientov, ktorí zlyhali na liečbe rilpivirínom a u ktorých sa vyvinula rezistencia na rilpivirín, sa vo všeobecnosti pozorovala skrížená rezistencia na iné schválené NNRTI (etravirín, efavirenz, nevirapín).

TMC278-C204 bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná klinická štúdia IIb. fázy s účasťou dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Pozostávala z dvoch častí: úvodná, čiastočne zaslepená časť bola zameraná na stanovenie dávky [zaslepené dávky (rilpivirínu)] a trvala 96 týždňov, po nej nasledovala dlhodobá, otvorená časť. V otvorenej časti klinickej štúdie, pacienti pôvodne randomizovaní na jednu z troch dávok rilpivirínu, boli všetci liečení rilpivirínom v dávke 25 mg raz denne pridanej k BR po tom, ako bola zvolená dávka pre III. fázu štúdií. Pacienti v kontrolnom ramene dostávali efavirenz v dávke 600 mg raz denne popri BR v oboch častiach štúdie. BR pozostával z dvoch N(t)RTI vybraných skúšajúcim lekárom: zidovudín plus lamivudín alebo tenofovir-disoproxilfumarát plus emtricitabín.

Do štúdie TMC278-C204 bolo zaradených 368 dospelých predtým neliečených pacientov infikovaných vírusom HIV-1, ktorí mali plazmatickú hladinu HIV-1 RNA $\geq 5\,000$ kópií/ml a ktorí počas ≤ 2 týždňov dostávali liečbu N(t)RTI alebo inhibítorom proteázy, predtým nikdy nepoužívali NNRTI a absolvovali skríning na citlivosť na N(t)RTI a na absenciu špecifických s rezistenciou súvisiacich mutácií NNRTI.

Po 96 týždňoch bol podiel pacientov s hodnotami < 50 HIV-1 RNA kópií/ml, ktorí dostávali rilpivirín v dávke 25 mg (N = 93), v porovnaní s pacientmi, čo dostávali efavirenz (N = 89), 76 % resp. 71 %. Priemerné zvýšenie oproti východiskovému počtu buniek CD4+ bolo 146×10^6 buniek/l u pacientov, ktorí dostávali rilpivirín v dávke 25 mg, a 160×10^6 buniek/l u pacientov dostávajúcich efavirenz.

Spomedzi pacientov, ktorí odpovedali na liečbu v 96. týždni, sa u 74 % pacientov užívajúcich rilpivirín udržala nedetekovateľná vírusová záťaž (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml) v 240. týždni v porovnaní s 81 % pacientov užívajúcich efavirenz. V analýzach zo 240. týždňa sa nevyskytli nijaké upozornenia ohľadom bezpečnosti.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne v kombinácii so základným režimom zvoleným skúšajúcim, ktorý obsahoval dva NRTI, bola hodnotená v otvorenej štúdii fázy II TMC278-C213 s jednou skupinou s účasťou dospievajúcich pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby a s hmotnosťou najmenej 32 kg. Táto analýza zahŕňala 36 pacientov, ktorí dokončili najmenej 48 týždňov liečby alebo ukončili liečbu skôr.

36 subjektov malo medián veku 14,5 rokov (rozsah: 12 až 17 rokov), 55,6 % bolo žien, 88,9 % bolo černochoch a 11,1 % aziatov. Medián východiskovej plazmatickej hladiny HIV-1 RNA bol $4,8 \log_{10}$ kópií na ml a medián východiskového počtu buniek CD4+ bol 414×10^6 buniek/l (rozsah: 25 až 983×10^6 buniek/l).

Tabuľka 6 sumarizuje virologické výsledky v 48. a 240. týždni pre štúdiu TMC278-C213. Šesť pacientov ukončilo liečbu pre virologické zlyhanie do 48. týždňa a 3 pacienti ukončili liečbu po 48. týždni. Jeden pacient ukončil liečbu pre nežiaducu udalosť v 48. týždni a žiadny ďalší pacient neukončil pre nežiaduce udalosti v analýze z 240. týždňa.

Tabuľka 6: Virologický výsledok u dospievajúcich pacientov v štúdiu TMC278-C213 – analýza v 48. a 240. týždni; ITT-TLOVR*		
	Týždeň 48 N = 36	Týždeň 240 N = 32
Odpoveď (potvrdených < 50 HIV-1 RNA kópií/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)
Bez odpovede		
Virologické zlyhanie [±]		
Celkové	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)
Nárast počtu buniek CD4+ (priemer)	201,2 x 10 ⁶ buniek/l	113,6 x 10 ⁶ buniek/l

N = počet subjektov v liečebnej skupine.

* Čas s úmyslom liečiť do času straty virologickej odpovede.

§ Jedinci dosiahli virologickú odpoveď (dve konzekutívne vírusové záťaže < 50 kópií/ml) a odpoveď pretrvávala počas 48. a 240. týždňa.

± Virologické zlyhanie v analýze účinnosti: zahŕňa pacientov, ktorí odstúpili (potvrdená vírusová záťaž ≥ 50 kópií/ml po odpovedi na liečbu) alebo u ktorých nedošlo nikdy k supresii (žiadna potvrdená vírusová záťaž < 50 kópií/ml, buď pokračujúci alebo s prerušenou liečbou z dôvodu nedostatku alebo straty účinnosti).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s rilpivirínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Gravidita

Rilpivirín v kombinácii so základným režimom bol hodnotený v klinickej štúdiu u 19 gravidných žien počas druhého a tretieho trimestra a v období po pôrode. Farmakokinetické údaje dokazujú, že celková expozícia (AUC) na rilpivirín ako súčasť antiretrovirového režimu bola počas gravidity približne o 30 % nižšia v porovnaní s obdobím po pôrode (6-12 týždňov). Virologická odpoveď bola celkovo zachovaná v priebehu celej štúdie: z 12 jedincov, ktorí dokončili štúdiu, bolo 10 jedincov potlačených na konci štúdie; u ďalších 2 jedincov bol pozorovaný nárast vírusovej záťaže iba v období po pôrode, a to najmenej u 1 jedinca v dôsledku podozrenia na suboptimálnu adherenciu. Nevyskytol sa ani jeden prípad prenosu ochorenia z matky na dieťa zo všetkých 10 dojčiat narodených matkám, ktoré dokončili štúdiu, a u ktorých bola známa infekcia HIV. Rilpivirín bol dobre tolerovaný počas gravidity a v období po pôrode. K dispozícii neboli žiadne nové bezpečnostné zistenia v porovnaní so známym bezpečnostným profilom rilpivirínu u dospelých infikovaných HIV-1 (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti rilpivirínu sa hodnotili u dospelých zdravých jedincov a u pacientov vo veku 12 rokov a starších infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovirovej liečby. Expozícia rilpivirínu bola vo všeobecnosti nižšia u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 než u zdravých jedincov.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa maximálna plazmatická koncentrácia rilpivirínu obvyčajne dosiahne v priebehu 4 – 5 hodín. Absolútna biologická dostupnosť lieku EDURANT nie je známa.

Vplyv potravy na absorpciu

Expozícia rilpivirínu bola približne o 40 % nižšia, keď sa EDURANT podal nalačno v porovnaní s užitím spolu s normálnym kalorickým jedlom (533 kcal) alebo s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tuku (928 kcal). Keď sa EDURANT užil len s výživným nápojom bohatým na proteíny, expozícia bola o 50 % nižšia než pri príjme spolu s jedlom. Pre optimálnu absorpciu je nutné, aby sa EDURANT **užíval spolu s potravou**. Užívanie lieku EDURANT nalačno alebo len s výživným nápojom môže mať za následok pokles plazmatickej koncentrácie rilpivirínu, čo by mohlo oslabiť terapeutický účinok lieku EDURANT (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Rilpivirín sa približne v 99,7 % viaže na bielkoviny plazmy v podmienkach *in vitro*, prevažne na albumín. Distribúcia rilpivirínu do iných kompartmentov než plazma (napr. mozgovomiechového moku, sekrétov genitálneho traktu) sa u ľudí nehodnotila.

Biotransformácia

Experimenty v podmienkach *in vitro* naznačujú, že rilpivirín podlieha najmä oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému systémom cytochrómu P450 (CYP) 3A.

Eliminácia

Terminálny polčas eliminácie rilpivirínu je približne 45 hodín. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky rilpivirínu označeného ¹⁴C sa v priemere 85 % rádioaktivity zachytí v stolici a 6,1 % v moči. V stolici nezmenený rilpivirín predstavoval v priemere 25 % z podanej dávky. V moči sa zistilo len stopové množstvo nezmeneného rilpivirínu (< 1 % z dávky).

Ďalšie informácie o osobitných skupinách populácie

Pediatrická populácia (vo veku menej ako 18 rokov)

Farmakokinetika rilpivirínu u dospievajúcich infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, ktorí dostávali EDURANT 25 mg jedenkrát denne, bola porovnateľná s farmakokinetikou u dospelých infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej liečby, ktorí dostávali EDURANT 25 mg jedenkrát denne. V štúdií TMC278-C213 nebol u pediatrických pacientov (33 až 93 kg) zaznamenaný vplyv hmotnosti na farmakokinetiku rilpivirínu, čo je podobné pozorovaniu u dospelých.

Farmakokinetika rilpivirínu u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov je predmetom výskumu. Vzhľadom na nedostatok údajov nie je možné podať odporúčania ohľadom dávkovania pre pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov (pozri časť 4.2).

Starší ľudia

Pri analýze farmakokinetiky v populácii pacientov infikovaných vírusom HIV sa zistilo, že farmakokinetika rilpivirínu sa neodlišuje v hodnotenom vekovom rozpätí (18 až 78 rokov), pričom len 3 jedinci boli vo veku 65 rokov alebo viac. Nie je potrebná úprava dávkovania lieku EDURANT u starších pacientov. EDURANT sa má v tejto populácii používať opatrne (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Medzi mužmi a ženami sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike rilpivirínu.

Rasa

Pri analýze farmakokinetiky rilpivirínu v populácii pacientov infikovaných vírusom HIV sa ukázalo, že rasa nemá žiaden klinicky relevantný vplyv na expozíciu rilpivirínu.

Porucha funkcie pečene

Rilpivirín sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. V štúdií porovnávajúcej 8 pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) voči 8 „rovnocenným“ kontrolám, ako aj porovnávajúcej 8 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) voči 8 „rovnocenným“ kontrolám bola expozícia rilpivirínu po opakovanom podávaní o 47 % vyššia u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene a o 5 % vyššia u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Nemožno však vylúčiť, že sa pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene významne zvyšuje expozícia farmakologicky aktívnemu, neviazanému rilpivirínu.

Nie je nutná úprava dávky, ale u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča zvýšená opatrnosť. EDURANT sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Z tohto dôvodu sa EDURANT neodporúča podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Súčasná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Pri analýze farmakokinetiky rilpivirínu v danej populácii sa ukázalo, že súčasná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo C nemá klinicky významný účinok na expozíciu rilpivirínu.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika rilpivirínu sa neskúmala u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou. Vylučovanie rilpivirínu obličkami je zanedbateľné. Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pacientom v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa má EDURANT podávať opatrne, pretože plazmatická koncentrácia sa môže zvýšiť z dôvodu zmenenej absorpcie liečiva, jeho distribúcie a/alebo metabolizmu podmienených dysfunkciou obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek sa má kombinácia lieku EDURANT so silným inhibítorom CYP3A použiť len v tom prípade, ak prospech prevyšuje riziko. Keďže rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny plazmy, nie je pravdepodobné, že by sa pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy mohlo odstrániť významnejšie množstvo liečiva (pozri časť 4.2).

Gravidita a obdobie po pôrode

Expozícia na celkový rilpivirín po užití rilpivirínu v dávke 25 mg jedenkrát denne ako súčasť antiretrovírusového režimu bola nižšia počas gravidity (podobná pre 2. a 3. trimester) v porovnaní s obdobím po pôrode (pozri tabuľku 7). Zníženie neviazaných (t. j. aktívnych) farmakokinetických parametrov rilpivirínu počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode bolo menej výrazné ako pri celkovom rilpiviríne.

U žien užívajúcich rilpivirín v dávke 25 mg jedenkrát denne počas 2. trimestra gravidity boli priemerné intraindividuálne hodnoty celkového rilpivirínu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} v tomto poradí o 21 %, 29 % a 35 % nižšie v porovnaní s obdobím po pôrode; počas 3. trimestra gravidity, C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} hodnoty boli v tomto poradí o 20 %, 31 % a 42 % nižšie v porovnaní s obdobím po pôrode.

Tabuľka 7: Farmakokinetické výsledky celkového rilpivirínu po podaní rilpivirínu v dávke 25 mg jedenkrát denne ako súčasť antiretrovírusového režimu počas 2. trimestra gravidity, 3. trimestra gravidity a v období po pôrode			
Farmakokinetika celkového rilpivirínu (priemer \pm SD, t_{max} : medián [rozsah])	Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n=11)	2. trimester gravidity (n=15)	3. trimester gravidity (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 \pm 58,8	54,3 \pm 25,8	52,9 \pm 24,4
C_{max} , ng/ml	167 \pm 101	121 \pm 45,9	123 \pm 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 \pm 1535	1792 \pm 711	1762 \pm 662

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanej dávke

U hlodavcov sa pozorovala hepatotoxicita súvisiaca s indukciou pečenej enzýmov. U psov sa pozorovali účinky podobné cholestáze.

Reprodukčné toxikologické štúdie

Štúdie na zvieratách nepriniesli žiaden dôkaz o relevantnej embryonálnej alebo fetálnej toxicite alebo o účinku na reprodukčné funkcie. Pri potkanoch a králikoch sa nezistila žiadna teratogenita rilpivirínu. Expozícia najvyššej embryofetálnej hladine bez nežiaducich účinkov (NOAEL, z angl. No Observed Adverse Effects Levels) bola pri potkanoch 15-násobne vyššia a pri králikoch 70-násobne vyššia než expozičia u ľudí v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne.

Karcinogenéza a mutagenéza

Rilpivirín sa hodnotil z hľadiska karcinogénneho potenciálu pri podávaní liečiva myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. V štúdiách karcinogenity pri najnižších testovaných dávkach bola systémová expozičia rilpivirínu (podľa AUC) 21-násobne (pri myšiach) a 3-násobne (pri potkanoch) vyššia v porovnaní s expozičiou, aká sa pozorovala u ľudí v odporúčanej dávke (25 mg jedenkrát denne). Pri potkanoch sa nezistili nijaké novotvary súvisiace s podávaným liečivom. Pri myšiach sa zaznamenala pozitívna rilpivirínu na vznik hepatocelulárnych novotvarov u samcov aj samíc. Pozorované hepatocelulárne nálezy pri myšiach môžu byť špecificky príznačné pre hlodavce.

Testy potvrdili negatívitu rilpivirínu pri absencii aj v prítomnosti systému metabolickej aktivácie v Amesovom teste reverznej mutácie *in vitro* a v teste klastogenity na myšacom lymfóme *in vitro*. Rilpivirín nevyvolával poškodenie chromozómov v mikronukleovom teste na myšiach *in vivo*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy
Sodná soľ kroskarmelózy
Povidón K30
Polysorbát 20
Silicifikovaná mikrokryštalická celulóza
Stearan horečnatý

Obal tablety

Monohydrát laktózy
Hypromelóza 2910 6 mPa.s
Oxid titaničitý E171
Makrogol 3000
Triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

75 ml fľaša z vysokohustotného polyetylénu (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP) a s tesniacou fóliou. Jedna škatuľa obsahuje jednu fľašu s 30 tabletami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/736/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. november 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. júl 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.