

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EDURANT 25 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 56 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

#### Dávkování

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

#### *Dispergovatelné tablety*

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

#### *Úprava dávkování*

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

#### *Vynechaná dávka*

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

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

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

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

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

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Pediatrická populace*

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

##### *Těhotenství*

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

#### Způsob podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Virologické selhání a vývoj rezistence

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

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

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

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

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

##### Kardiovaskulární systém

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

##### Syndrom imunitní reaktivace

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

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

### *Těhotenství*

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

### Důležité informace o některých složkách přípravku EDURANT

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici rilpivirinu

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

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

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

### Léčivé přípravky, které jsou ovlivněny užitím rilpivirinu

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

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

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

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<br>Průměrná geometrická změna (%)                                                                                                                                                                                      | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                 |
| ANTIINFEKTIVA                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| Antiretrovirové látky                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| HIV NRTI/N[t]/RTI                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| Didanosin* <sup>#</sup><br>400 mg jednou denně                                                                      | AUC didanosinu ↑ 12 %<br>C <sub>min</sub> didanosinu NA<br>C <sub>max</sub> didanosinu ↔<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                                | Není nutná úprava dávkování.<br>Didanosin je nutno podávat alespoň dvě hodiny před nebo alespoň čtyři hodiny po podání rilpivirinu.              |
| Tenofovir disoproxil * <sup>#</sup><br>245 mg jednou denně                                                          | AUC tenofoviru ↑ 23 %<br>C <sub>min</sub> tenofoviru ↑ 24 %<br>C <sub>max</sub> tenofoviru ↑ 19 %<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                       | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                     |
| Další NRTI<br>(abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin a zidovudin)                                             | Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.                                                                                                                                                           | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                     |
| HIV NNRTI                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| NNRTI<br>(delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)                                                              | Nebylo studováno.                                                                                                                                                                                                                | Současné podávání rilpivirinu s dalšími NNRTI se nedoporučuje.                                                                                   |
| HIV PI – se současným podáním nízké dávky ritonaviru                                                                |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| Darunavir/ritonavir* <sup>#</sup><br>800/100 mg jednou denně                                                        | AUC darunaviru ↔<br>C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 11 %<br>C <sub>max</sub> darunaviru ↔<br>AUC rilpivirinu ↑ 130 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↑ 178 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 79 %<br><br>(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)* <sup>#</sup><br>400/100 mg dvakrát denně                            | AUC lopinaviru ↔<br>C <sub>min</sub> lopinaviru ↓ 11 %<br>C <sub>max</sub> lopinaviru ↔<br>AUC rilpivirinu ↑ 52 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↑ 74 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 29 %<br><br>(inhibice enzymů CYP3A)   |                                                                                                                                                  |
| Další potencované PI<br>(atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sachinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir) | Nebylo studováno.                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                  |
| HIV PI – bez současného podání nízké dávky ritonaviru                                                               |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| Nepotencované PI<br>(atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)                                              | Nebylo studováno. Očekává se vyšší expozice rilpivirinu.<br><br>(inhibice enzymů CYP3A)                                                                                                                                          | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                     |
| Antagonisté CCR5                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| Maravirok                                                                                                           | Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.                                                                                                                                                           | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>HIV inhibitory integrázy</i>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Raltegravir*                                                                                                                                                                   | AUC raltegraviru ↑ 9 %<br>C <sub>min</sub> raltegraviru ↑ 27 %<br>C <sub>max</sub> raltegraviru ↑ 10 %<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Další antiretrovirové látky</b>                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ribavirin                                                                                                                                                                      | Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                                                             |
| Simeprevir*                                                                                                                                                                    | simeprevir AUC ↔<br>simeprevir C <sub>min</sub> ↔<br>simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 10%<br>rilpivirin AUC ↔<br>rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 25%<br>rilpivirin C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                                                             |
| <b>DALŠÍ LÁTKY</b>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ANTIEPILEPTIKA</b>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Karbamazepin<br>Oxkarbazepin<br>Fenobarbital<br>Fenytoin                                                                                                                       | Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě.<br><br>(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).                                                                             |
| <b>AZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA</b>                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ketokonazol* <sup>#</sup><br>400 mg jednou denně                                                                                                                               | AUC ketokonazolu ↓ 24 %<br>C <sub>min</sub> ketokonazolu ↓ 66 %<br>C <sub>max</sub> ketokonazolu ↔<br><br>(indukce CYP3A vzhledem k vysoké dávce rilpivirinu v tomto hodnocení)<br><br>AUC rilpivirinu ↑ 49 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↑ 76 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 30 %<br><br>(inhibice enzymů CYP3A)                                                                                                                                                                                                                            | Při doporučené dávce 25 mg jednou denně není při současném podávání rilpivirinu s ketokonazolem nutná úprava dávkování.                                                                                                                  |
| Flukonazol<br>Itrakonazol<br>Posakonazol<br>Vorikonazol                                                                                                                        | Nebylo studováno. Současné užívání přípravku EDURANT s azolovými antimykotiky může způsobit zvýšení koncentrací rilpivirinu v plazmě.<br><br>(inhibice enzymů CYP3A)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                                                             |
| <b>TUBERKULOSTATIKA</b>                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Rifabutin*<br>300 mg jednou denně <sup>†</sup><br><br>300 mg jednou denně<br>(+25 mg rilpivirinu jednou denně)<br><br>300 mg jednou denně<br>(+50 mg rilpivirinu jednou denně) | AUC rifabutinu ↔<br>C <sub>min</sub> rifabutinu ↔<br>C <sub>max</sub> rifabutinu ↔<br>AUC 25-O-desacetyl-rifabutinu ↔<br>C <sub>min</sub> 25-O-desacetyl-rifabutinu ↔<br>C <sub>max</sub> 25-O-desacetyl-rifabutinu ↔<br><br>AUC rilpivirinu ↓ 42 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↓ 48 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↓ 31 %<br><br>AUC rilpivirinu ↑ 16 %*<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔*<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 43 %*<br><br>* ve srovnání s 25 mg rilpivirinu podávaného samostatně jednou denně<br><br>(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* <sup>#</sup><br>600 mg jednou denně                                     | AUC rifampicinu ↔<br>C <sub>min</sub> rifampicinu NA<br>C <sub>max</sub> rifampicinu ↔<br>AUC 25-desacetyl-rifampicinu ↓ 9 %<br>C <sub>min</sub> 25-desacetyl-rifampicinu NA<br>C <sub>max</sub> 25-desacetyl-rifampicinu ↔<br>AUC rilpivirinu ↓ 80 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↓ 89 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↓ 69 %<br><br>(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.<br><br>(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<br>Erythromycin                                                      | Nebylo studováno. Očekává se zvýšená expozice rilpivirinu.<br><br>(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.<br><br>(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* <sup>#</sup><br>20 mg jednou denně                                       | AUC omeprazolu ↓ 14 %<br>C <sub>min</sub> omeprazolu NA<br>C <sub>max</sub> omeprazolu ↓ 14 %<br>AUC rilpivirinu ↓ 40 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↓ 33 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↓ 40 %<br><br>(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<br>Rabeprazol<br>Pantoprazol<br>Esomeprazol                             | Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě.<br><br>(snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ANTAGONISTÉ H <sub>2</sub> -RECEPTORŮ                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Famotidin* <sup>#</sup><br>40 mg jednorázová dávka užitá 12 hodin před rilpivirinem | AUC rilpivirinu ↓ 9 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu NA<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kombinaci rilpivirinu a antagonisty H <sub>2</sub> -receptorů je nutno užívat se zvláštní opatrností. Je možné užít pouze antagonisty H <sub>2</sub> -receptorů, které lze dávkovat jednou denně. Je nutné užít přísné dávkovací schema s užitím antagonisty H <sub>2</sub> -receptorů alespoň 12 hodin před užitím nebo alespoň 4 hodin po užití rilpivirinu. |
| Famotidin* <sup>#</sup><br>40 mg jednorázová dávka užitá 2 hodiny před rilpivirinem | AUC rilpivirinu ↓ 76 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu NA<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↓ 85 %<br><br>(snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Famotidin* <sup>#</sup><br>40 mg jednorázová dávka užitá 4 hodiny po rilpivirinu    | AUC rilpivirinu ↑ 13 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu NA<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 21 %                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cimetidin<br>Nizatidin<br>Ranitidin                                               | Nebylo studováno.<br><br>(snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ANTACIDA</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| Antacida (např. hydroxid hlinitý nebo hořečnatý, uhličitán vápenatý)              | Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě.<br><br>(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.                                                  |
| <b>NARKOTICKÁ ANALGETIKA</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| Methadon*<br>60 - 100 mg jednou denně,<br>individualizovaná dávka                 | AUC R(-) methadonu ↓ 16 %<br>C <sub>min</sub> R(-) methadonu ↓ 22 %<br>C <sub>max</sub> R(-) methadonu ↓ 14 %<br>AUC rilpivirinu ↔*<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔*<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔*<br>* 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. |
| <b>ANTIARYTMIKA</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| Digoxin*                                                                          | AUC digoxinu ↔<br>C <sub>min</sub> digoxinu NA<br>C <sub>max</sub> digoxinu ↔                                                                                                                                                                                                                                                                   | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                                 |
| <b>ANTIKOAGULANCIA</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| Dabigatran-etexilát                                                               | Nebylo studováno. Riziko zvýšení koncentrací dabigatranu v plazmě nelze vyloučit.<br><br>(inhibice P-gp ve střevě)                                                                                                                                                                                                                              | Kombinaci rilpivirinu a dabigatran-etexilátu je nutno užívat s opatrností.                                                                                                                                   |
| <b>ANTIDIABETIKA</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| Metformin*<br>850 mg jednorázová dávka                                            | AUC metforminu ↔<br>C <sub>min</sub> metforminu NA<br>C <sub>max</sub> metforminu ↔                                                                                                                                                                                                                                                             | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                                 |
| <b>ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| Třezalka tečkovaná<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )                             | Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě.<br><br>(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).                                 |
| <b>ANALGETIKA</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| Paracetamol*#<br>500 mg jednorázová dávka                                         | AUC paracetamolu ↔<br>C <sub>min</sub> paracetamolu NA<br>C <sub>max</sub> paracetamolu ↔<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↑ 26 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                                                                                                                                         | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                                 |
| <b>PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| Ethinylestradiol*<br>0,035 mg jednou denně<br>Norethisteron*<br>1 mg jednou denně | AUC ethinylestradiolu ↔<br>C <sub>min</sub> ethinylestradiolu ↔<br>C <sub>max</sub> ethinylestradiolu ↑ 17 %<br>AUC norethisteronu ↔<br>C <sub>min</sub> norethisteronu ↔<br>C <sub>max</sub> norethisteronu ↔<br>AUC rilpivirinu ↔*<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔*<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔*<br>* na základě historických kontrol | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                                 |

| <b>INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY</b>             |                                                                                                                                                                                                    |                              |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Atorvastatin*#<br>40 mg jednou denně             | AUC atorvastatinu ↔<br>C <sub>min</sub> atorvastatinu ↓ 15 %<br>C <sub>max</sub> atorvastatinu ↑ 35 %<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↓ 9 % | Není nutná úprava dávkování. |
| <b>INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)</b> |                                                                                                                                                                                                    |                              |
| Sildenafil*#<br>50 mg jednorázová dávka          | AUC sildenafilu ↔<br>C <sub>min</sub> sildenafilu NA<br>C <sub>max</sub> sildenafilu ↔<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                    | Není nutná úprava dávkování. |
| Vardenafil<br>Tadalafil                          | Nebylo studováno.                                                                                                                                                                                  | Není nutná úprava dávkování. |

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

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

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

### Léčivé přípravky prodlužující QT

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

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

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

### Kojení

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

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

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn profilu bezpečnosti

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

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

### Přehledný souhrn nežádoucích účinků

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

| <b>Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u antiretrovirové léčby rilpivirinem dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (souhrnné údaje z hodnocení po 96 týdnech studie fáze 3 ECHO a THRIVE) n = 686</b> |                            |                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                                                                                                                                                                       | <b>Kategorie frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinky (Rilpivirin + BR)</b>                                     |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                                                                                                                                                                   | časté                      | snížení počtu leukocytů<br>snížení hemoglobinu<br>snížení počtu trombocytů    |
| Poruchy imunitního systému                                                                                                                                                                                            | méně časté                 | syndrom imunitní reaktivace                                                   |
| Poruchy metabolismu a výživy                                                                                                                                                                                          | velmi časté                | zvýšení celkového cholesterolu (nalačno)<br>zvýšení LDL cholesterol (nalačno) |
|                                                                                                                                                                                                                       | časté                      | snížení chuti k jídlu<br>zvýšení triacylglycerolů (nalačno)                   |
| Psychiatrické poruchy                                                                                                                                                                                                 | velmi časté                | nespavost                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                       | časté                      | abnormální sny<br>deprese<br>poruchy spánku<br>depresivní nálada              |
| Poruchy nervového systému                                                                                                                                                                                             | velmi časté                | bolest hlavy<br>závrať                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                       | časté                      | somnolence                                                                    |
| Gastrointestinální poruchy                                                                                                                                                                                            | velmi časté                | nauzea<br>zvýšení pankreatické amylázy                                        |

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

BR = základní léčba

n = počet pacientů

#### *Laboratorní abnormality*

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Syndrom imunitní reaktivace*

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

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

##### *Kohorta 1 klinického hodnocení TMC278-C213*

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

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

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

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

##### *Kohorta 2 klinického hodnocení TMC278-C213*

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

Všechny nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné. Nežádoucími účinky hlášenými u nejméně 2 účastníků, bez ohledu na závažnost, byly: snížení chuti k jídlu (3/18; 16,7 %), zvracení (2/18; 11,1 %), zvýšení ALT (2/18; 11,1 %), zvýšení AST (2/18; 11,1 %) a vyrážka (2/18; 11,1 %).

Žádný pacient nepřerušil léčbu z důvodu nežádoucích účinků. V porovnání s nežádoucími účinky pozorovanými u dospělých nebyly žádné nové nežádoucí účinky zjištěny.

#### *TMC278HTX2002*

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

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

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

#### Další zvláštní populace

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **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  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ .

## Antivirová aktivita *in vitro*

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

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

## Rezistence

### *Buněčné kultury*

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

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

### *Dosud neléčení dospělí pacienti*

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

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

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

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

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

V závěrečné analýze rezistence u kohorty 2 studie TMC278-C213 byly mutace související s rezistencí (RAM) na rilpivirin pozorovány u 83,3 % (5/6) subjektů s genotypovými údaji po zahájení studie;

z nich se 2/6 vyskytly během prvních 48 týdnů a 4 subjekty s RAM na rilpivirin měly v údajích o genotypu v posledním časovém bodě po zahájení studie také nejméně 1 RAM k NRTI, která se vyskytla během léčby.

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

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

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

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

#### Zkřížená rezistence

##### *NNRTI mutované viry vázané k místu*

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

##### *Rekombinantní klinické izoláty*

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

##### *Dosud neléčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1*

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

#### Účinky na EKG

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

Při hodnocení supratherapeutických dávek rilpivirinu 75 mg jednou denně a 300 mg jednou denně u zdravých dobrovolníků byly maximální průměrné rozdíly přizpůsobené času (95 % horní interval spolehlivosti) v QTcF oproti 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

### Dospělá populace

#### *Dosud neléčené dospělé subjekty*

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

| <b>Tabulka 3: Výchozí charakteristiky onemocnění u dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1 ve studiích ECHO a THRIVE (souhrnná analýza)</b> |                                                 |                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                                                                                            | <b>Souhrnné údaje z hodnocení ECHO a THRIVE</b> |                                   |
|                                                                                                                                                            | <b>Rilpivirin + BR<br/>n = 686</b>              | <b>Efavirenz + BR<br/>n = 682</b> |
| <b>Výchozí charakteristiky onemocnění</b>                                                                                                                  |                                                 |                                   |
| Medián výchozí HIV-1 RNA v plazmě (rozmezí), log <sub>10</sub> kopií/ml                                                                                    | 5,0<br>(2 - 7)                                  | 5,0<br>(3 - 7)                    |
| Medián výchozího počtu CD4 <sup>+</sup> buněk (rozmezí), x 10 <sup>6</sup> buněk/l                                                                         | 249<br>(1 - 888)                                | 260<br>(1 - 1 137)                |
| Procento subjektů se:<br>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. Incidence virologického selhání v 96. týdnu byla vyšší ve větvi s rilpivirinem než ve větvi s efavirenzem; většina virologických selhání se však vyskytla během prvních 48 týdnů léčby. Ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům bylo po 96 týdnech častější ve větvi s efavirenzem než ve větvi s rilpivirinem. Většina těchto ukončení se vyskytla v prvních 48 týdnech léčby.



| <b>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*)</b> |                                          |                                   |                                                |                                         |                                   |                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                               | <b>Výstup podle analýzy ve 48. týdnu</b> |                                   |                                                | <b>Výstup podle analýzy v 96. týdnu</b> |                                   |                                                |
|                                                                                                                                                               | <b>Rilpivirin + BR<br/>n = 686</b>       | <b>Efavirenz + BR<br/>n = 682</b> | <b>Pozorovaný rozdíl (95 % CI)<sup>±</sup></b> | <b>Rilpivirin + BR<br/>n = 686</b>      | <b>Efavirenz + BR<br/>n = 682</b> | <b>Pozorovaný rozdíl (95 % CI)<sup>±</sup></b> |
| Odpověď* (potvrzených < 50 HIV-1 RNA kopií/ml) <sup>§</sup>                                                                                                   | 84,3 %<br>(578/686)                      | 82,3 %<br>(561/682)               | 2,0<br>(-2,0; 6,0)                             | 77,6 %<br>(532/686)                     | 77,6 %<br>(529/682)               | 0<br>(-4,4; 4,4)                               |
| Bez odpovědi                                                                                                                                                  |                                          |                                   |                                                |                                         |                                   |                                                |
| Virologické selhání <sup>†</sup>                                                                                                                              |                                          |                                   |                                                |                                         |                                   |                                                |
| Celkem                                                                                                                                                        | 9,0 %<br>(62/686)                        | 4,8 %<br>(33/682)                 | ND                                             | 11,5 %<br>(79/686)                      | 5,9 %<br>(40/682)                 | ND                                             |
| ≤ 100 000                                                                                                                                                     | 3,8 %<br>(14/368)                        | 3,3 %<br>(11/330)                 | ND                                             | 5,7 %<br>(21/368)                       | 3,6 %<br>(12/329)                 | ND                                             |
| > 100 000                                                                                                                                                     | 15,1 %<br>(48/318)                       | 6,3 %<br>(22/352)                 | ND                                             | 18,2 %<br>(58/318)                      | 7,9 %<br>(28/353)                 | ND                                             |
| Úmrtí                                                                                                                                                         | 0,1 %<br>(1/686)                         | 0,4 %<br>(3/682)                  | ND                                             | 0,1 %<br>(1/686)                        | 0,9 %<br>(6/682)                  | ND                                             |
| Ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům                                                                                                                       | 2,0 %<br>(14/686)                        | 6,7 %<br>(46/682)                 | ND                                             | 3,8 %<br>(26/682)                       | 7,6 %<br>(52/682)                 | ND                                             |
| Ukončení léčby mimo nežádoucí účinky <sup>¶</sup>                                                                                                             | 4,5 %<br>(31/686)                        | 5,7 %<br>(39/682)                 | ND                                             | 7,0 %<br>(48/682)                       | 8,1 %<br>(55/682)                 | ND                                             |
| <b>Odpověď podle subkategorie</b>                                                                                                                             |                                          |                                   |                                                |                                         |                                   |                                                |
| <b>Podle základních NRTI</b>                                                                                                                                  |                                          |                                   |                                                |                                         |                                   |                                                |
| Tenofovir/emtricitabin                                                                                                                                        | 83,5 %<br>(459/550)                      | 82,4 %<br>(450/546)               | 1,0<br>(-3,4; 5,5)                             | 76,9 %<br>(423/550)                     | 77,3 %<br>(422/546)               | -0,4 %<br>(-5,4; 4,6)                          |
| Zidovudin/lamivudin                                                                                                                                           | 87,1 %<br>(88/101)                       | 80,6 %<br>(83/103)                | 6,5<br>(-3,6; 16,7)                            | 81,2 %<br>(82/101)                      | 76,7 %<br>(79/103)                | 4,5 %<br>(-6,8; 15,7)                          |
| Abakavir/lamivudin                                                                                                                                            | 88,6 %<br>(31/35)                        | 84,8 %<br>(28/33)                 | 3,7<br>(-12,7; 20,1)                           | 77,1 %<br>(27/35)                       | 84,8 %<br>(28/33)                 | -7,7 %<br>(-26,7; 11,3)                        |
| <b>Podle počáteční virové nálože (kopie/ml)</b>                                                                                                               |                                          |                                   |                                                |                                         |                                   |                                                |
| ≤ 100 000                                                                                                                                                     | 90,2 %<br>(332/368)                      | 83,6 %<br>(276/330)               | 6,6<br>(1,6; 11,5)                             | 84,0 %<br>(309/368)                     | 79,9 %<br>(263/329)               | 4,0<br>(-1,7; 9,7)                             |
| > 100 000                                                                                                                                                     | 77,4 %<br>(246/318)                      | 81,0 %<br>(285/352)               | -3,6<br>(-9,8; 2,5)                            | 70,1 %<br>(223/318)                     | 75,4 %<br>(266/353)               | -5,2<br>(-12,0; 1,5)                           |
| <b>Podle počátečního počtu CD4 buněk (x 10<sup>6</sup> buněk/l)</b>                                                                                           |                                          |                                   |                                                |                                         |                                   |                                                |
| < 50                                                                                                                                                          | 58,8 %<br>(20/34)                        | 80,6 %<br>(29/36)                 | -21,7<br>(-43,0; -0,5)                         | 55,9 %<br>(19/34)                       | 69,4 %<br>(25/36)                 | -13,6<br>(-36,4; 9,3)                          |
| ≥ 50-< 200                                                                                                                                                    | 80,4 %<br>(156/194)                      | 81,7 %<br>(143/175)               | -1,3<br>(-9,3; 6,7)                            | 71,1 %<br>(138/194)                     | 74,9 %<br>(131/175)               | -3,7<br>(-12,8; 5,4)                           |
| ≥ 200-< 350                                                                                                                                                   | 86,9 %<br>(272/313)                      | 82,4 %<br>(253/307)               | 4,5<br>(-1,2; 10,2)                            | 80,5 %<br>(252/313)                     | 79,5 %<br>(244/307)               | 1,0<br>(-5,3; 7,3)                             |
| ≥ 350                                                                                                                                                         | 90,3 %<br>(130/144)                      | 82,9 %<br>(136/164)               | 7,4<br>(-0,3; 15,0)                            | 85,4 %<br>(123/144)                     | 78,7 %<br>(129/164)               | 6,8<br>(-1,9; 15,4)                            |

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

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

<sup>±</sup> Založeno na normální aproximaci.

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

<sup>#</sup> 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.

<sup>†</sup> 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).

<sup>¶</sup> Např. ztráta sledování, non-compliance, zrušení souhlasu.

V 96. týdnu byla průměrná změna od výchozí hodnoty v počtu CD4+ buněk +228 × 10<sup>6</sup> buněk/l u skupiny s rilpivirinem a +219 × 10<sup>6</sup> 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 párováními genotypy (počátek a konec léčby) definovanými protokolem klinických studií.

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

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

<sup>#</sup> Rezistence byla definována jako objevení se jakékoli mutace spojené s rezistencí při selhání.

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

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

Studie TMC278-C204 zahrnovalo 368 dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří měli hladiny HIV-1 RNA v plazmě  $\geq 5\,000$  kopií/ml, dříve dostávali  $\leq 2$  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  $146 \times 10^6$  buněk/l u pacientů dostávajících rilpivirin 25 mg a  $160 \times 10^6$  buněk/l u pacientů dostávajících efavirenz.

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

### Pediatrická populace

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

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost rilpivirinu 25 mg jednou denně v kombinaci s investigátorem vybranou BR obsahující dva NRTI, byla hodnocena u kohorty 1 v otevřené jednoramenné studii fáze 2 TMC278-C213 u dosud neléčených dospívajících pacientů s tělesnou

hmotností nejméně 32 kg infikovaných virem HIV-1. Analýza zahrnovala 36 pacientů, kteří dokončili léčbu trvající minimálně 48 týdnů nebo ji přerušili dříve.

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

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

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

n = počet subjektů v léčebné skupině.

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

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

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

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

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost rilpivirinu v dávkách 12,5, 15 a 25 mg jednou denně upravených podle tělesné hmotnosti, v kombinaci se zkoušejícím zvolenou BR zahrnující dvě NRTI, byly hodnoceny v kohortě 2 klinického hodnocení TMC278-C213, což bylo jednoramenné, otevřené klinické hodnocení fáze 2 u antiretrovirovou terapií dosud neléčených pediatrických subjektů infikovaných HIV-1 ve věku 6 až méně než 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 17 kg. Analýza ve 48. týdnu zahrnovala 18 subjektů, 17 (94,4 %) subjektů dokončilo 48týdenní léčebné období a 1 (5,6 %) subjekt účast ve studii předčasně ukončil v důsledku dosažení virologického kritéria hodnocení. Medián věku u těchto 18 subjektů byl 9,0 roku (rozmezí 6 až 11 let) a medián tělesné hmotnosti při zahájení byl 25 kg (rozmezí 17 až 51 kg). 88,9 % byli černoši a 38,9 % byly dívky. Medián výchozí virové nálože v plazmě byl 55 400 (rozmezí 567 až 149 000) kopií/ml a medián výchozího absolutního počtu buněk CD4<sup>+</sup> byl 432,5 × 10<sup>6</sup> buněk/l (rozmezí 12 až 2 068 × 10<sup>6</sup> buněk/l).

Počet subjektů s RNA HIV-1 < 50 kopií/ml ve 48. týdnu byl 13/18 (72,2 %), zatímco 3/18 (16,7 %) subjekty měly ve 48. týdnu RNA HIV-1 ≥ 50 kopií/ml. U dvou subjektů ve 48. týdnu údaje o virové náloži chyběly, ale ve studii setrvaly. Po 48. týdnu byla virová nálož u těchto 2 subjektů < 50 kopií/ml.

Ve 48. týdnu byl medián vzestupu CD4+ od zahájení  $220 \times 10^6$  buněk/l (rozmezí -520 až  $635 \times 10^6$  buněk/l).

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

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

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

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

#### *Těhotenství*

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpce

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

### Vliv jídla na absorpci

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

## Distribuce v organismu

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

## Biotransformace

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

## Eliminace

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

## Další informace pro zvláštní populace

### *Pediatrická populace*

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

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

### *Starší osoby*

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

### *Pohlaví*

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

### *Rasa*

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

### *Porucha funkce jater*

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

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

### *Souběžná infekce virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C*

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

### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Těhotenství a poporodní období*

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

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

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Toxicita po opakovaném podání

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

### Studie reprodukční toxicity

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

## Kancerogeneze a mutagenese

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktosy  
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)  
Povidon K 30 (E 1201)  
Polysorbát 20  
Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (E 460)  
Magnesium-stearát (E 470b)

#### Potahová vrstva tablety

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/736/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EDURANT 2,5 mg dispergovatelné tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 5,51 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

#### Dávkování

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

**Tabulka 1: Doporučená dávka přípravku EDURANT u pediatrických pacientů**

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

#### *Potahované tablety*

Přípravek EDURANT je také k dispozici jako EDURANT 25 mg potahované tablety. Přípravek EDURANT 25 mg potahované tablety se podává pediatrickým a dospělým pacientům s tělesnou

hmotností nejméně 25 kg. Byl pozorován rozdíl v biologické dostupnosti potahované tablety 1x 25 mg a dispergovatelných tablet 10x 2,5 mg, proto nejsou zaměnitelné.

#### *Vynechaná dávka*

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

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

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

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

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

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Pediatrická populace*

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

##### *Těhotenství*

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

#### Způsob podání

Dispergovatelné tablety přípravku EDURANT **se musí dispergovat ve vodě a musí se užívat s jídlem** (viz bod 5.2). Pacient nemá dispergovatelné tablety přípravku EDURANT žvýkat ani je polykat celé. Podání napomůže, pokud se dispergovaná směs dále naředí následujícími nápoji nebo tekutými potravinami, vodou, mlékem, pomerančovým džusem nebo jablečným pyré. Je nutno dodržovat následující pokyny:

- Tablety vložte do šálku, přidejte 5 ml (1 čajovou lžičku) vody o pokojové teplotě. Tablety neдрtíte.
- Šálkem opatrně kružte, aby se tablety rozpustily. Směs začne nabývat zakaleného vzhledu.
- Všechn připravený lék užijte nebo přidejte dalších 5 ml (1 čajovou lžičku) buď vody, nebo něco z následujícího k usnadnění podávání: mléka, pomerančového džusu nebo jablečného pyré, které před použitím dosáhly pokojové teploty. Promíchejte kroužením a ihned užijte všechny lék. V případě potřeby lze použít lžíci.

- Přesvědčte se, že byla užita celá dávka a že v šálku nezůstal žádný lék, v případě potřeby přidejte dalších 5 ml (1 čajovou lžičku) vody nebo stejného nápoje (mléka, pomerančového džusu) nebo jablečného pyré, promíchejte kroužením a ihned vypijte.

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

#### 4.3 Kontraindikace

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

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

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Virologické selhání a vývoj rezistence

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

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

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

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

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

##### Kardiovaskulární systém

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

## Syndrom imunitní reaktivace

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

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

### *Těhotenství*

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

## Důležité informace o některých složkách přípravku EDURANT

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici rilpivirinu

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

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

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

### Léčivé přípravky, které jsou ovlivněny užitím rilpivirinu

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

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

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

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

### *Tabulka interakcí*

Studie interakcí byly provedeny jen u dospělých.

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

| Tabulka 2: INTERAKCE A DOPORUČENÁ DÁVKA S DALŠÍMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY                                                |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí                                                                       | Interakce<br>Průměrná geometrická změna (%)                                                                                                                                                                                      | Doporučení pro současné podávání                                                                                                                 |
| ANTIINFECTIVA                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| Antiretrovirové látky                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| HIV NRTI/N(t)RTI                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| Didanosin* <sup>#</sup><br>400 mg jednou denně                                                                      | AUC didanosinu ↑ 12 %<br>C <sub>min</sub> didanosinu NA<br>C <sub>max</sub> didanosinu ↔<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                                | Není nutná úprava dávkování.<br>Didanosin je nutno podávat alespoň dvě hodiny před nebo alespoň čtyři hodiny po podání rilpivirinu.              |
| Tenofovir disoproxil * <sup>#</sup><br>245 mg jednou denně                                                          | AUC tenofoviru ↑ 23 %<br>C <sub>min</sub> tenofoviru ↑ 24 %<br>C <sub>max</sub> tenofoviru ↑ 19 %<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                       | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                     |
| Další NRTI<br>(abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin a zidovudin)                                             | Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.                                                                                                                                                           | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                     |
| HIV NNRTI                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| NNRTI<br>(delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)                                                              | Nebylo studováno.                                                                                                                                                                                                                | Současné podávání rilpivirinu s dalšími NNRTI se nedoporučuje.                                                                                   |
| HIV PI – se současným podáním nízké dávky ritonaviru                                                                |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| Darunavir/ritonavir* <sup>#</sup><br>800/100 mg jednou denně                                                        | AUC darunaviru ↔<br>C <sub>min</sub> darunaviru ↓ 11 %<br>C <sub>max</sub> darunaviru ↔<br>AUC rilpivirinu ↑ 130 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↑ 178 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 79 %<br><br>(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)* <sup>#</sup><br>400/100 mg dvakrát denně                            | AUC lopinaviru ↔<br>C <sub>min</sub> lopinaviru ↓ 11 %<br>C <sub>max</sub> lopinaviru ↔<br>AUC rilpivirinu ↑ 52 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↑ 74 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 29 %<br><br>(inhibice enzymů CYP3A)   |                                                                                                                                                  |
| Další potencované PI<br>(atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sachinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir) | Nebylo studováno.                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                  |
| HIV PI – bez současného podání nízké dávky ritonaviru                                                               |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| Nepotencované PI<br>(atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)                                              | Nebylo studováno. Očekává se vyšší expozice rilpivirinu.<br><br>(inhibice enzymů CYP3A)                                                                                                                                          | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                     |
| Antagonisté CCR5                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                  |
| Maravirok                                                                                                           | Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.                                                                                                                                                           | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                     |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>HIV inhibitory integrázy</i>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                  |
| Raltegravir*                                             | AUC raltegraviru ↑ 9 %<br>C <sub>min</sub> raltegraviru ↑ 27 %<br>C <sub>max</sub> raltegraviru ↑ 10 %<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                                                                                                                                                   | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                     |
| <b>Další antiretrovirové látky</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                  |
| Ribavirin                                                | Nebylo studováno. Neočekávají se klinicky relevantní lékové interakce.                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                     |
| Simeprevir*                                              | simeprevir AUC ↔<br>simeprevir C <sub>min</sub> ↔<br>simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 10%<br>rilpivirin AUC ↔<br>rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 25%<br>rilpivirin C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                  | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                     |
| <b>DALŠÍ LÁTKY</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                  |
| <b>ANTIPILEPTIKA</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                  |
| Karbamazepin<br>Oxkarbazepin<br>Fenobarbital<br>Fenytoin | Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě.<br><br>(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).     |
| <b>AZOLOVÁ ANTIMYKOTIKA</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                  |
| Ketokonazol* <sup>#</sup><br>400 mg jednou denně         | AUC ketokonazolu ↓ 24 %<br>C <sub>min</sub> ketokonazolu ↓ 66 %<br>C <sub>max</sub> ketokonazolu ↔<br><br>(indukce CYP3A vzhledem k vysoké dávce rilpivirinu v tomto hodnocení)<br><br>AUC rilpivirinu ↑ 49 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↑ 76 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 30 %<br><br>(inhibice enzymů CYP3A)                                        | Při doporučených dávkách jednou denně není při současném podávání rilpivirinu s ketokonazolem nutná úprava dávkování.                                            |
| Flukonazol<br>Itrakonazol<br>Posakonazol<br>Vorikonazol  | Nebylo studováno. Současné užívání přípravku EDURANT s azolovými antimykotiky může způsobit zvýšení koncentrací rilpivirinu v plazmě.<br><br>(inhibice enzymů CYP3A)                                                                                                                                                                                              | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                     |
| <b>TUBERKULOSTATIKA</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                  |
| Rifampicin* <sup>#</sup><br>600 mg jednou denně          | AUC rifampicinu ↔<br>C <sub>min</sub> rifampicinu NA<br>C <sub>max</sub> rifampicinu ↔<br>AUC 25-desacetyl-rifampicinu ↓ 9 %<br>C <sub>min</sub> 25-desacetyl-rifampicinu NA<br>C <sub>max</sub> 25-desacetyl-rifampicinu ↔<br>AUC rilpivirinu ↓ 80 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↓ 89 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↓ 69 %<br><br>(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.<br><br>(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<br>Erythromycin                                          | Nebylo studováno. Očekává se zvýšená expozice rilpivirinu.<br><br>(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.<br><br>(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*#<br>20 mg jednou denně                                       | AUC omeprazolu ↓ 14 %<br>C <sub>min</sub> omeprazolu NA<br>C <sub>max</sub> omeprazolu ↓ 14 %<br>AUC rilpivirinu ↓ 40 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↓ 33 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↓ 40 %<br><br>(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<br>Rabeprazol<br>Pantoprazol<br>Esomeprazol                 | Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě.<br><br>(snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ANTAGONISTÉ H <sub>2</sub> -RECEPTORŮ                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Famotidin*#<br>40 mg jednorázová dávka užitá 12 hodin před rilpivirinem | AUC rilpivirinu ↓ 9 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu NA<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                                                                                                                                                       | Kombinaci rilpivirinu a antagonisty H <sub>2</sub> -receptorů je nutno užívat se zvláštní opatrností. Je možné užít pouze antagonisty H <sub>2</sub> -receptorů, které lze dávkovat jednou denně. Je nutné užít přísné dávkovací schema s užitím antagonisty H <sub>2</sub> -receptorů alespoň 12 hodin před užitím nebo alespoň 4 hodin po užití rilpivirinu. |
| Famotidin*#<br>40 mg jednorázová dávka užitá 2 hodiny před rilpivirinem | AUC rilpivirinu ↓ 76 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu NA<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↓ 85 %<br><br>(snížená absorpce vzhledem ke zvýšení pH v žaludku)                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Famotidin*#<br>40 mg jednorázová dávka užitá 4 hodiny po rilpivirinu    | AUC rilpivirinu ↑ 13 %<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu NA<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↑ 21 %                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Cimetidin<br>Nizatidin<br>Ranitidin                                     | Nebylo studováno.<br><br>(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.<br><br>(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.                                                                                                                                                                                                    |

| <b>NARKOTICKÁ ANALGETIKA</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Methadon*<br>60 - 100 mg jednou<br>denně,<br>individualizovaná dávka              | AUC R(-) methadonu ↓ 16 %<br>C <sub>min</sub> R(-) methadonu ↓ 22 %<br>C <sub>max</sub> R(-) methadonu ↓ 14 %<br>AUC rilpivirinu ↔*<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔*<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔*<br>* na základě historických kontrol                                                                                                  | Při zahájení současného podávání methadonu s rilpivirem není nutná úprava dávkování. Doporučuje se však klinické monitorování, protože udržovací léčbu methadonem je u některých pacientů nutno upravovat. |
| <b>ANTIARYTMIKA</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Digoxin*                                                                          | AUC digoxinu ↔<br>C <sub>min</sub> digoxinu NA<br>C <sub>max</sub> digoxinu ↔                                                                                                                                                                                                                                                                   | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                               |
| <b>ANTIKOAGULANCIA</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Dabigatran-etexilát                                                               | Nebylo studováno. Riziko zvýšení koncentrací dabigatranu v plazmě nelze vyloučit.<br><br>(inhibice P-gp ve střevě)                                                                                                                                                                                                                              | Kombinaci rilpivirinu a dabigatran-etexilátu je nutno užívat s opatrností.                                                                                                                                 |
| <b>ANTIDIABETIKA</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Metformin*<br>850 mg jednorázová dávka                                            | AUC metforminu ↔<br>C <sub>min</sub> metforminu NA<br>C <sub>max</sub> metforminu ↔                                                                                                                                                                                                                                                             | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                               |
| <b>ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Třezalka tečkovaná<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )                             | Nebylo studováno. Očekávají se významné poklesy koncentrací rilpivirinu v plazmě.<br><br>(indukce enzymů CYP3A)                                                                                                                                                                                                                                 | Rilpivirín se nesmí užívat současně s přípravky s obsahem třezalky tečkované, protože současné podávání může vést ke ztrátě terapeutického účinku rilpivirinu (viz bod 4.3).                               |
| <b>ANALGETIKA</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Paracetamol*#<br>500 mg jednorázová dávka                                         | AUC paracetamolu ↔<br>C <sub>min</sub> paracetamolu NA<br>C <sub>max</sub> paracetamolu ↔<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↑ 26 %<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                                                                                                                                         | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                               |
| <b>PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Ethinylestradiol*<br>0,035 mg jednou denně<br>Norethisteron*<br>1 mg jednou denně | AUC ethinylestradiolu ↔<br>C <sub>min</sub> ethinylestradiolu ↔<br>C <sub>max</sub> ethinylestradiolu ↑ 17 %<br>AUC norethisteronu ↔<br>C <sub>min</sub> norethisteronu ↔<br>C <sub>max</sub> norethisteronu ↔<br>AUC rilpivirinu ↔*<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔*<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔*<br>* na základě historických kontrol | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                               |
| <b>INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Atorvastatin*#<br>40 mg jednou denně                                              | AUC atorvastatinu ↔<br>C <sub>min</sub> atorvastatinu ↓ 15 %<br>C <sub>max</sub> atorvastatinu ↑ 35 %<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↓ 9 %                                                                                                                                              | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                               |
| <b>INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Sildenafil*#<br>50 mg jednorázová dávka                                           | AUC sildenafilu ↔<br>C <sub>min</sub> sildenafilu NA<br>C <sub>max</sub> sildenafilu ↔<br>AUC rilpivirinu ↔<br>C <sub>min</sub> rilpivirinu ↔<br>C <sub>max</sub> rilpivirinu ↔                                                                                                                                                                 | Není nutná úprava dávkování.                                                                                                                                                                               |



|                         |                   |                              |
|-------------------------|-------------------|------------------------------|
| Vardenafil<br>Tadalafil | Nebylo studováno. | Není nutná úprava dávkování. |
|-------------------------|-------------------|------------------------------|

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

### Léčivé přípravky prodlužující QT

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

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

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

### Kojení

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

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

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn profilu bezpečnosti

Během programu klinického vývoje (1 368 pacientů z kontrolovaných studií fáze 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE)) zaznamenalo 55,7 % subjektů nejméně jeden nežádoucí účinek (viz bod 5.1). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (NÚ) ( $\geq 2$  %), které byly nejméně střední závažnosti, byly deprese (4,1 %), bolesti hlavy (3,5 %), nespavost (3,5 %), vyrážka (2,3 %) a bolesti břicha (2,0 %). Nejčastější závažné NÚ související s léčbou byly hlášeny u 7 (1,0 %) pacientů

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

| <b>Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u antiretrovirové léčby rilpivirinem dosud nelčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (souhrnné údaje z hodnocení po 96 týdnech studie fáze 3 ECHO a THRIVE) n = 686</b> |                            |                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Třídy orgánových systémů</b>                                                                                                                                                                                      | <b>Kategorie frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinky (Rilpivirin + BR)</b>                                                    |
| Poruchy krve a lymfatického systému                                                                                                                                                                                  | časté                      | snížení počtu leukocytů<br>snížení hemoglobinu<br>snížení počtu trombocytů                   |
| Poruchy imunitního systému                                                                                                                                                                                           | méně časté                 | syndrom imunitní reaktivace                                                                  |
| Poruchy metabolismu a výživy                                                                                                                                                                                         | velmi časté                | zvýšení celkového cholesterolu (nalačno)<br>zvýšení LDL cholesterol (nalačno)                |
|                                                                                                                                                                                                                      | časté                      | snížení chuti k jídlu<br>zvýšení triacylglycerolů (nalačno)                                  |
| Psychiatrické poruchy                                                                                                                                                                                                | velmi časté                | nespavost                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                      | časté                      | abnormální sny<br>deprese<br>poruchy spánku<br>depresivní nálada                             |
| Poruchy nervového systému                                                                                                                                                                                            | velmi časté                | bolest hlavy<br>závratě                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                      | časté                      | somnolence                                                                                   |
| Gastrointestinální poruchy                                                                                                                                                                                           | velmi časté                | nauzea<br>zvýšení pankreatické amylázy                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                      | časté                      | bolest břicha<br>zvracení<br>zvýšení lipázy<br>diskomfort v oblasti břicha<br>sucho v ústech |
| Poruchy jater a žlučových cest                                                                                                                                                                                       | velmi časté                | zvýšení aminotransferáz                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                      | časté                      | zvýšení bilirubinu                                                                           |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                                                                                                                                                                                         | časté                      | vyrážka                                                                                      |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace                                                                                                                                                                            | časté                      | únava                                                                                        |

BR = základní léčba

n = počet pacientů

### *Laboratorní abnormality*

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

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Syndrom imunitní 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)

#### *Kohorta 1 klinického hodnocení TMC278-C213*

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

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

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

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

#### *Kohorta 2 klinického hodnocení TMC278-C213*

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

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

#### *TMC278HTX2002*

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

Všechny nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné. Nežádoucími účinky hlášenými u nejméně 2 účastníků, bez ohledu na závažnost, byly: zvracení (4/26; 15,4 %), bolesti břicha (3/26; 11,5 %), nauzea (2/26; 7,7 %), zvýšení ALT (3/26; 11,5 %), zvýšení AST (2/26; 7,7 %) a snížení chuti

k jídlu (2/26; 7,7 %). Žádný pacient nepřerušil léčbu z důvodu nežádoucích účinků. V porovnání s nežádoucími účinky pozorovanými u dospělých nebyly žádné nové nežádoucí účinky zjištěny.

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

#### Další zvláštní populace

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **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  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ .

#### Antivirová aktivita *in vitro*

Rilpivirin vykazuje účinnost proti laboratorním kmenům divokého typu viru HIV-1 v akutně infikovaných T-buněčných liniích s mediánem EC<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> v rozmezí 0,07 až 1,01 nM (0,03 až 0,37 ng/ml) a primárních izolátů skupiny O s EC<sub>50</sub> 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 (rozhnutí)(BCO) vzorku.

### *Dosud neléčení dospělí pacienti*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Zkřížená rezistence

### *NNRTI mutované viry vázané k místu*

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

### *Rekombinantní klinické izoláty*

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

### *Dosud neléčení dospělí pacienti infikovaní HIV-1*

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

## Účinky na EKG

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

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

## Klinická účinnost a bezpečnost

### Dospělá populace

#### *Dosud neléčené dospělé subjekty*

Průkaz účinnosti rilpivirinu je založen na analýze 96týdenních údajů z 2 randomizovaných dvojité slepých aktivně kontrolovaných studií fáze 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE). Obě studie měly identická uspořádání s výjimkou základní léčby (BR). V analýze účinnosti v týdnu 96 byl hodnocen podíl virologických odpovědí [potvrzená nedetekovatelná virová nálož ( $< 50$  HIV-1 RNA kopií/ml)] u pacientů dostávajících rilpivirin 25 mg jednou denně navíc k BR oproti pacientům dostávajícím efavirenz 600 mg jednou denně navíc k BR. V obou studiích byla pozorována podobná účinnost rilpivirinu, což prokazuje noninferioritu vzhledem k 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 4 ukazuje vybrané výchozí charakteristiky pacientů ve skupinách s rilpivirinem a efavirenzem.

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

BR = základní léčba

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

| <b>Tabulka 5: Virologické výstupy u dospělých pacientů z hodnocení ECHO a THRIVE (souhrnné údaje z analýz v týdnu 48 (primární) a v týdnu 96; ITT-TLOVR*)</b> |                                          |                                   |                                                |                                         |                                   |                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                               | <b>Výstup podle analýzy ve 48. týdnu</b> |                                   |                                                | <b>Výstup podle analýzy v 96. týdnu</b> |                                   |                                                |
|                                                                                                                                                               | <b>Rilpivirin + BR<br/>n = 686</b>       | <b>Efavirenz + BR<br/>n = 682</b> | <b>Pozorovaný rozdíl (95 % CI)<sup>±</sup></b> | <b>Rilpivirin + BR<br/>n = 686</b>      | <b>Efavirenz + BR<br/>n = 682</b> | <b>Pozorovaný rozdíl (95 % CI)<sup>±</sup></b> |
| Odpověď (potvrzených < 50 HIV-1 RNA kopií/ml) <sup>§#</sup>                                                                                                   | 84,3 %<br>(578/686)                      | 82,3 %<br>(561/682)               | 2,0<br>(-2,0; 6,0)                             | 77,6 %<br>(532/686)                     | 77,6 %<br>(529/682)               | 0<br>(-4,4; 4,4)                               |
| Bez odpovědi                                                                                                                                                  |                                          |                                   |                                                |                                         |                                   |                                                |
| Virologické selhání <sup>†</sup>                                                                                                                              |                                          |                                   |                                                |                                         |                                   |                                                |
| Celkem                                                                                                                                                        | 9,0 %<br>(62/686)                        | 4,8 %<br>(33/682)                 | ND                                             | 11,5 %<br>(79/686)                      | 5,9 %<br>(40/682)                 | ND                                             |
| ≤ 100 000                                                                                                                                                     | 3,8 %<br>(14/368)                        | 3,3 %<br>(11/330)                 | ND                                             | 5,7 %<br>(21/368)                       | 3,6 %<br>(12/329)                 | ND                                             |
| > 100 000                                                                                                                                                     | 15,1 %<br>(48/318)                       | 6,3 %<br>(22/352)                 | ND                                             | 18,2 %<br>(58/318)                      | 7,9 %<br>(28/353)                 | ND                                             |
| Úmrtí                                                                                                                                                         | 0,1 %<br>(1/686)                         | 0,4 %<br>(3/682)                  | ND                                             | 0,1 %<br>(1/686)                        | 0,9 %<br>(6/682)                  | ND                                             |

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

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

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

± Založeno na normální aproximaci.

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

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

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

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

V 96. týdnu byla průměrná změna od výchozí hodnoty v počtu CD4<sup>+</sup> buněk +228 × 10<sup>6</sup> buněk/l u skupiny s rilpivirinem a +219 × 10<sup>6</sup> buněk/l ve skupině s efavirenzem dle souhrnné analýzy ze studií ECHO a THRIVE [předpokládaný rozdíl léčby (95 % CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

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

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



|                                    |              |             |            |              |
|------------------------------------|--------------|-------------|------------|--------------|
| Rezistence k efavirenzu<br>% (n/N) | 2,4 (13/546) | 2,9 (3/103) | 3,0 (1/33) | 2,5 (17/682) |
|------------------------------------|--------------|-------------|------------|--------------|

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

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

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

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

Studie TMC278-C204 zahrnovalo 368 dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří měli hladiny HIV-1 RNA v plazmě  $\geq 5\,000$  kopií/ml, dříve dostávali  $\leq 2$  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. týdně 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  $146 \times 10^6$  buněk/l u pacientů dostávajících rilpivirin 25 mg a  $160 \times 10^6$  buněk/l u pacientů dostávajících efavirenz.

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

### Pediatrická populace

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

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

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

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

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

n = počet subjektů v léčebné skupině.

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

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

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

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

Farmakokinetika, bezpečnost, snášenlivost a účinnost rilpivirinu v dávkách 12,5, 15 a 25 mg jednou denně upravených podle tělesné hmotnosti, v kombinaci se zkoušejícím zvolenou BR zahrnující dvě NRTI, byly hodnoceny v kohortě 2 klinického hodnocení TMC278-C213, což bylo jednoramenné, otevřené klinické hodnocení fáze 2 u antiretrovirovou terapií dosud neléčených pediatrických subjektů infikovaných HIV-1 ve věku 6 až méně než 12 let a s tělesnou hmotností nejméně 17 kg. Analýza ve 48. týdnů zahrnovala 18 subjektů, 17 (94,4 %) subjektů dokončilo 48týdenní léčebné období a 1 (5,6 %) subjekt účast ve studii předčasně ukončil v důsledku dosažení virologického kritéria hodnocení. Medián věku u těchto 18 subjektů byl 9,0 roku (rozmezí 6 až 11 let) a medián tělesné hmotnosti při zahájení byl 25 kg (rozmezí 17 až 51 kg). 88,9 % byli černoši a 38,9 % byly dívky. Medián výchozí virové nálože v plasmě byl 55 400 (rozmezí 567 až 149 000) kopií/ml a medián výchozího absolutního počtu buněk CD4<sup>+</sup> byl 432,5 × 10<sup>6</sup> buněk/l (rozmezí 12 až 2 068 × 10<sup>6</sup> buněk/l).

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

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

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

Medián věku u 26 subjektů byl 9,9 roku, 61,5 % byli chlapci, 50 % černoši, 26,9 % Asijci a 23,1 % běloši. Medián věku při zahájení byl 28,1 kg (rozmezí 16 až 60 kg). Výchozí virová nálož HIV-1 v plasmě nebyla detekovatelná (< 50 kopií/ml) u 25 (96,2 %) subjektů a 1 (3,8 %) subjekt měl výchozí

virovou nálož v plasmě  $\geq 50$  kopií/ml (125 kopií/ml). Medián výchozího absolutního počtu buněk CD4+ byl  $881,5 \times 10^6$  buněk/l (rozmezí 458 až  $1327 \times 10^6$  buněk/l).

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

### *Těhotenství*

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpce

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

### Vliv jídla na absorpci

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

Podání 2,5mg tablet dispergovaných ve vodě nalačno nebo po požití jogurtu vedlo v porovnání s podáním po jídle s normálním obsahem kalorií (533 kcal) k o 31 %, respektive o 28 % nižší expozici. Užívání přípravku EDURANT nalačno nebo pouze s výživným nápojem nebo jogurtem může vést ke snížení koncentrace rilpivirinu v plasmě, což může potenciálně snížit jeho léčivý účinek (viz bod 4.2).

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

## Eliminace

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

## Další informace pro zvláštní populace

### *Pediatrická populace*

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

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

### *Pohlaví*

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

### *Rasa*

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

### *Porucha funkce jater*

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

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

### *Souběžná infekce virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C*

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

### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Těhotenství a poporodní období*

Během těhotenství byla expozice celkovému rilpivirinu nižší (podobná 2. a 3. trimestru) při užívání

25 mg rilpivirinu jednou denně jako součást antiretrovirové léčby v porovnání s poporodním obdobím (viz tabulka 8). Během těhotenství ve srovnání s poporodním obdobím bylo snížení (tj. aktivních) farmakokinetických parametrů nevázaného rilpivirinu méně vyjádřeno oproti celkovému rilpivirinu.

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

| <b>Tabulka 8: Výsledky farmakokinetiky celkového rilpivirinu po podání rilpivirinu v dávce 25mg jednou denně jako součást antiretrovirové léčby během 2. trimestru, 3. trimestru těhotenství a v poporodním období</b> |                                              |                                               |                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Farmakokinetika celkového rilpivirinu</b><br>(průměr ± SD, $t_{max}$ : medián [rozmezí])                                                                                                                            | <b>Po porodu</b><br>(6-12 týdnů)<br>(n = 11) | <b>2. trimestr</b><br>těhotenství<br>(n = 15) | <b>3. trimestr</b><br>těhotenství<br>(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 (na základě AUC) v embryo-fetálních No Observed Effects Levels (NOAEL) u potkanů a králíků byly 15krát, resp. 70krát, vyšší než expozice u lidí (starší než 12 let věku) při doporučené dávce.

#### Kancerogeneze a mutagenese

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)  
Monohydrát laktosy  
Mannitol (E 421)  
Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Polysorbát 20  
Povidon K 30 (E 1201)  
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)  
Natrium-stearyl-fumarát

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/736/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Itálie

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EDURANT 25 mg potahované tablety  
rilpivirin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktosy.  
Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/736/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

edurant 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EDURANT 25 mg potahované tablety  
rilpivirin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktosy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/736/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA 2,5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EDURANT 2,5 mg dispergovatelné tablety  
rilpivirin

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

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

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje monohydrát laktosy.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

90 x 1 dispergovatelná tableta

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Dispergujte v tekutině.  
Nežvýkejte  
Nepolykejte celé

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/736/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

edurant 2,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH****BLISTR 2,5 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EDURANT 2,5 mg dispergovatelné tablety  
rilpivirin

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace pro uživatele

### EDURANT 25 mg potahované tablety rilpivirin

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je EDURANT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EDURANT užívat
3. Jak se EDURANT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak EDURANT uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je EDURANT a k čemu se používá**

EDURANT obsahuje rilpivirin, který se používá k léčbě infekcí způsobených virem lidské imunodeficiency (HIV). Patří do skupiny léčivých přípravků proti HIV nazývaných nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). EDURANT působí tak, že snižuje množství HIV v organismu.

**EDURANT se užívá v kombinaci s jinými léčivými přípravky proti HIV** v léčbě dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nejméně 25 kg, kteří jsou infikováni HIV.

Lékař s Vámi prodiskutuje, která kombinace léčivých přípravků bude pro Vás nejlepší.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EDURANT užívat**

**Neužívejte EDURANT**, jestliže jste alergický(á) na rilpivirin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

**Neužívejte EDURANT v kombinaci s kterýmkoli dále uvedeným léčivem**, protože to může ovlivnit způsob, jakým EDURANT nebo jiná léčiva účinkují:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (přípravky k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů);
- rifampicin, rifapentin (přípravky k léčbě bakteriálních infekcí jako tuberkulóza);
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitory protonové pumpy, což jsou léčivé přípravky k prevenci a léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy nebo návratu kyselého obsahu žaludku do jícnu);
- dexamethason (kortikosteroid užívaný u mnoha stavů jako zánět a alergická reakce), je-li užit perorálně nebo injikován, s výjimkou léčby jednorázovou dávkou;
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek užívaný proti depresím).

Užíváte-li cokoli z výše uvedeného, poraďte se s lékařem o náhradě.

## Upozornění a opatření

Před užitím přípravku EDURANT se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

EDURANT HIV infekci nevyléčí. Je to součást léčby, která snižuje množství virů v krvi.

EDURANT byl studován u omezeného počtu pacientů ve věku 65 let a starších. Pokud patříte do této věkové skupiny, prosím, poraďte se o užívání přípravku EDURANT se svým lékařem.

## Informujte svého lékaře o svém stavu

Presvědčte se, že jste zkontroloval(a) následující body a informujte svého lékaře, pokud se Vás některý z nich týká.

- Řekněte svému lékaři, že máte nebo jste měl(a) **problémy s onemocněním jater**, včetně zánětu jater typu B a/nebo C a/nebo **problémy s ledvinami**. Lékař posoudí, jak je onemocnění jater nebo ledvin závažné dříve, než rozhodne, zda budete EDURANT užívat.
- Jestliže zaznamenáte jakékoli **příznaky infekce** (například horečka, zimnice, pocení), okamžitě navštivte lékaře. U některých pacientů s pokročilou HIV infekcí a výskytem příležitostných infekcí v minulosti se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby objevit známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Předpokládá se, že tyto projevy jsou způsobeny zlepšením imunitní odpovědi organismu, která umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna bez zjevných příznaků.
- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a nohách a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte léky, které mohou vyvolat život ohrožující nepravidelný srdeční tep (torsade de pointes).

## Děti

EDURANT se nepoužívá u dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností méně než 14 kg, protože tento přípravek nebyl u těchto pacientů hodnocen.

## Další léčivé přípravky a EDURANT

EDURANT musíte užívat s dalšími přípravky k léčbě HIV. Lékař Vám sdělí, které přípravky k léčbě infekce HIV lze s přípravkem EDURANT užívat a společně se rozhodnete, která kombinace je pro Vás nejlepší. Pozorně dodržujte pokyny lékaře.

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit hladiny přípravku EDURANT v krvi, pokud se s ním užívají zároveň.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

**Nedoporučuje se kombinovat EDURANT s jinými nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)** jako delavirdin, efavirenz, etravirin a nevirapin.

**Účinky přípravku EDURANT nebo jiných léčivých přípravků mohou být ovlivněny**, jestliže užíváte EDURANT spolu s některým z následujících léků. Řekněte svému lékaři, že také užíváte:

- rifabutin (přípravek k léčbě některých bakteriálních infekcí). Jestliže užíváte tento léčivý přípravek současně s přípravkem EDURANT, prosím, čtěte pozorně v bodě 3 jak přípravek EDURANT užívat „Návod ke správnému užívání u dospělých a dospívajících (ve věku 12 až méně než 18 let)“.
- klarithromycin, erythromycin (antibiotika).
- cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů užívané k léčbě žaludečních nebo dvanáctníkových vředů nebo k úlevě od pálení žáhy v důsledku refluxu). Užíváte-li tyto

léčivé přípravky, přečtěte si pozorně v bodě 3 „Návod ke správnému užívání u dospělých a dospívajících (ve věku 12 až méně než 18 let)“, jak je užívat.

- antacida (užívaná k léčbě nemocí spojených s kyselinou v žaludku; např. hydroxid hlinitý/hořečnatý, uhličitán vápenatý). Užíváte-li tyto léčivé přípravky, přečtěte si pozorně v bodě 3 „Návod ke správnému užívání u dospělých a dospívajících (ve věku 12 až méně než 18 let)“, jak je užívat.
- methadon (užívaný k léčbě příznaků z vysazení drog a drogové závislosti).
- dabigatran-etexilát (antikoagulans – přípravek zabráňující nadměrnému srážení krve).

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z výše uvedených léků.

### **Těhotenství a kojení**

Jestliže jste těhotná nebo plánujete otěhotnět okamžitě to řekněte svému lékaři. Těhotné ženy musí prodiskutovat užívání přípravku EDURANT, se svým lékařem.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Někteří pacienti mohou během léčby přípravkem EDURANT pocítit únavu, závratě nebo ospalost. Pokud se během užívání přípravku EDURANT cítíte unavený(á), točí se Vám hlava nebo jste ospalý(á), neříd'te nebo neobsluhujte stroje.

### **EDURANT obsahuje laktosu**

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **EDURANT obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se EDURANT užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Návod ke správnému užívání u dospělých, dospívajících a dětí (s tělesnou hmotností nejméně 25 kg)**

EDURANT je k dispozici také ve formě dispergovatelných tablet pro děti ve věku 2 až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 14 kg a méně než 25 kg (**viz samostatný návod k použití**). Potahované tablety a dispergovatelné tablety nejsou stejné. Nenahrazujte 25mg potahovanou tabletu deseti 2,5mg dispergovatelnými tabletami.

Doporučená dávka přípravku EDURANT je jedna tableta jednou denně.

**EDURANT je nutno užívat s jídlem.** Jídlo je důležité k dosažení správných hladin léčivé látky ve Vašem těle. Nutriční nápoj (např. bohatý na bílkoviny) sám o sobě jídlo nenahradí.

Zvláštní pozornost vyžadují čtyři situace:

1. **Jestliže užíváte rifabutin** (lék k léčbě některých bakteriálních infekcí), užívejte 2 tablety přípravku EDURANT jednou denně. Pokud užívání přípravku rifabutin ukončíte, užívejte jednu tabletu přípravku EDURANT jednou denně. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. **Užíváte-li antacidum** (lék užívaný k léčbě nemocí spojených s kyselinou v žaludku; např. hydroxid hlinitý/hořečnatý, uhličitán vápenatý). Antacidum užíjte buď minimálně 2 hodiny před užitím přípravku EDURANT nebo alespoň 4 hodiny po jeho užití (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a EDURANT“).
3. **Užíváte-li antagonistu H<sub>2</sub>-receptorů** [léky užívané k léčbě žaludečních nebo dvanáctníkových vředů nebo k úlevě od pálení žáhy v důsledku refluxu (pronikání kyselého obsahu žaludku zpět do jícnu) (např. cimetidin, famotidin, nizatidin nebo ranitidin)]. Antagonistu H<sub>2</sub>-receptorů užíjte buď minimálně 12 hodin před užitím přípravku EDURANT nebo alespoň 4 hodiny po jeho užití (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a EDURANT“). Antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů nelze užívat v režimu dvakrát denně. Domluvte se s lékařem na jiném způsobu užívání.
4. **Užíváte-li didanosin** (lék k léčbě infekce HIV), není úprava dávky potřebná. Didanosin se má podávat nalačno nejméně dvě hodiny před nebo nejméně čtyři hodiny po užití přípravku EDURANT (který se musí užívat s jídlem).

#### Otevření dětského bezpečnostního uzávěru



Lahvička se dodává s dětským bezpečnostním uzávěrem. Otevírá se zatlačením na šroubovací uzávěr směrem dolů a současným otáčením uzávěrem proti směru hodinových ručiček.

#### Jestliže jste užil(a) více přípravku EDURANT, než jste měl(a)

Okamžitě vyhledejte lékaře nebo lékárníka. V případě předávkování můžete mít bolesti hlavy, pocit na zvracení, závratě a/nebo mít neobvyklé sny.

#### Jestliže jste zapomněl(a) užít EDURANT

Pokud si na to vzpomenete **do 12 hodin od doby, kdy obvykle EDURANT užíváte**, musíte tabletu užít okamžitě. Tableta přípravku EDURANT se musí užít s jídlem. Další dávku užíjte v obvyklou dobu. Pokud si na to vzpomenete **po 12 hodinách**, potom dávku vynechte a další dávku užíjte v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Zvracíte-li během 4 hodin po užití přípravku EDURANT, užíjte další tabletu spolu s jídlem. Zvracíte-li po více než 4 hodinách od užití přípravku EDURANT, není nutné užít jinou tabletu až do pravidelně naplánované tablety.

Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat v případě vynechání dávky nebo zvracení, obraťte se na svého lékaře.

#### Nepřestávejte EDURANT užívat

Léčba HIV nevyhladí infekci HIV! Nepřestávejte EDURANT užívat, aniž byste to nejdříve řekl(a) svému lékaři. I když se budete cítit lépe, nepřestávejte užívat EDURANT nebo jiné anti-HIV léčivé přípravky. Pokud to uděláte, mohlo by se zvýšit riziko, že se virus stane rezistentní. Nejdříve to řekněte lékaři.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- bolest hlavy
- pocit na zvracení
- potíže s usínáním (nespavost)

- pocit závratí
- změna v některém rutinně prováděném jaterním testu (aminotransferázy);
- zvýšení hladin cholesterolu a/nebo pankreatické amylázy v krvi.

**Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):**

- neobvyklé sny
- vyrážka
- bolesti břicha
- deprese
- pocit silné únavy
- zvracení
- spavost
- snížení chuti k jídlu
- poruchy spánku
- nepříjemné pocity v břiše
- pocit deprese
- sucho v ústech
- nízký počet bílých krvinek a/nebo krevních destiček, snížení hladiny hemoglobinu v krvi, zvýšení hladin triacylglycerolů, lipázy a/nebo bilirubinu v krvi;

**Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):**

- známky nebo příznaky zánětu nebo infekce, jako například horečka, zimnice, pocení (syndrom imunitní reaktivity).

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak EDURANT uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co EDURANT obsahuje

- Léčivou látkou je rilpivirin ve formě rilpivirin-hydrochloridu. Jedna tableta přípravku EDURANT obsahuje rilpivirin-hydrochlorid odpovídající 25 mg rilpivirinu.
- Dalšími složkami jádra potahované tablety jsou monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy (E 468), povidon K 30 (E 1201), polysorbát 20, silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (E 460) a magnesium-stearát (E 470b). Potahová vrstva tablety obsahuje monohydrát laktosy, hypromelosu 2910/6 (E 464), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3000 a triacetin (E 1518).

**Jak EDURANT vypadá a co obsahuje toto balení**

Bílá až téměř bílá kulatá bikonvexní tableta s vyraženým „TMC“ na jedné straně a „25“ na druhé straně.

Lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahuje 30 potahovaných tablet.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

Janssen-Cilag SpA.  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300



**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

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

## Příbalová informace pro uživatele

### EDURANT 2,5 mg dispergovatelné tablety rilpivirin

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy (nebo Vaše dítě) tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám (nebo Vašemu dítěti). Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy (nebo Vaše dítě).
- Pokud se u Vás (nebo u Vašeho dítěte) vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny Vám nebo Vašemu dítěti – nicméně zde budeme obvykle odkazovat pouze na Vás.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je EDURANT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EDURANT užívat
3. Jak se EDURANT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak EDURANT uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je EDURANT a k čemu se používá**

EDURANT obsahuje rilpivirin, který se používá k léčbě infekcí způsobených virem lidské imunodeficiency (HIV). Patří do skupiny léčivých přípravků proti HIV nazývaných nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI). EDURANT působí tak, že snižuje množství HIV v organismu.

**EDURANT se užívá v kombinaci s jinými léčivými přípravky proti HIV** v léčbě dětí a dospívajících ve věku 2 roky až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 14 kg a méně než 25 kg, kteří jsou infikováni HIV.

Lékař s Vámi prodiskutuje, která kombinace léčivých přípravků bude pro Vás nejlepší.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EDURANT užívat**

**Neužívejte EDURANT**, jestliže jste alergický(á) na rilpivirin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

**Neužívejte EDURANT v kombinaci s kterýmkoli dále uvedeným léčivem**, protože to může ovlivnit způsob, jakým EDURANT nebo jiná léčiva účinkují:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (přípravky k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů);
- rifampicin, rifapentin (přípravky k léčbě bakteriálních infekcí jako tuberkulóza);
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitory protonové pumpy, což jsou léčivé přípravky k prevenci a léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy nebo návratu kyselého obsahu žaludku do jícnu);
- dexamethason (kortikosteroid užívaný u mnoha stavů jako zánět a alergická reakce), je-li užit perorálně nebo injikován, s výjimkou léčby jednorázovou dávkou;
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (rostlinný přípravek užívaný proti depresím).

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, přípravek EDURANT neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před tím, než začnete přípravek EDURANT užívat. Požádejte svého lékaře, aby Vám řekl, kterými léky můžete léky uvedené výše nahradit.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku EDURANT se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

EDURANT HIV infekci nevyléčí. Je to součást léčby, která snižuje množství virů v krvi.

### **Informujte svého lékaře o svém stavu**

Přesvědčte se, že jste zkontroloval(a) následující body a informujte svého lékaře., pokud se Vás některý z nich týká,

- Řekněte svému lékaři, že máte nebo jste měl(a) **problémy s onemocněním jater**, včetně zánětu jater typu B a/nebo C a/nebo **problémy s ledvinami**. Lékař posoudí, jak je onemocnění jater nebo ledvin závažné dříve, než rozhodne, zda budete EDURANT užívat.
- Jestliže zaznamenáte jakékoli **příznaky infekce** (například horečka, zimnice, pocení), okamžitě navštivte lékaře. U některých pacientů s pokročilou HIV infekcí a výskytem příležitostných infekcí v minulosti se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby objevit známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Předpokládá se, že tyto projevy jsou způsobeny zlepšením imunitní odpovědi organismu, která umožňuje tělu bojovat s infekcí, která mohla být přítomna bez zjevných příznaků.
- Jakmile začnete užívat léčivé přípravky k léčbě HIV infekce, mohou se u Vás kromě oportunních infekcí vyskytnout autoimunitní onemocnění (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte příznaky infekce nebo jiné příznaky jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a nohách a postupující směrem k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou léčbu.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte léky, které mohou vyvolat život ohrožující nepravidelný srdeční tep (torsade de pointes).

### **Děti**

EDURANT nepoužívejte u dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností méně než 14 kg, protože tento přípravek nebyl u těchto pacientů hodnocen.

### **Další léčivé přípravky a EDURANT**

EDURANT musíte užívat s dalšími přípravky k léčbě HIV. Lékař Vám sdělí, které přípravky k léčbě infekce HIV lze s přípravkem EDURANT užívat a společně se rozhodnete, která kombinace je pro Vás nejlepší. Pokyny lékaře musíte pečlivě dodržovat.

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit hladiny přípravku EDURANT v krvi, pokud se s ním užívají zároveň.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

**Nedoporučuje se kombinovat EDURANT s jinými nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) jako delavirdin, efavirenz, etravirin a nevirapin.**

**Účinky přípravku EDURANT nebo jiných léčivých přípravků mohou být ovlivněny, jestliže užíváte EDURANT spolu s některým z následujících léků.** Řekněte svému lékaři, že také užíváte:

- antibiotika, jako je klarithromycin, erythromycin.
- cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů užívané k léčbě žaludečních nebo dvanáctníkových vředů nebo k úlevě od pálení žáhy v důsledku refluxu). Užíváte-li tyto léčivé přípravky, přečtěte si pozorně, jak je užívat, v bodě 3.

- antacida (užívaná k léčbě nemocí spojených s kyselinou v žaludku; např. hydroxid hlinitý/hořečnatý, uhličitán vápenatý). Užíváte-li tyto léčivé přípravky, přečtěte si pozorně, jak je užívat, v bodě 3.
  - methadon (užívaný k léčbě příznaků z vysazení drog a drogové závislosti).
  - dabigatran-etexilát (antikoagulans – přípravek zabráňující nadměrnému srážení krve).
- Pokud užíváte některý z výše uvedených léků, sdělte to svému lékaři.

### **Těhotenství a kojení**

Jestliže jste těhotná nebo plánujete otěhotnět okamžitě to řekněte svému lékaři. Těhotné ženy musí prodiskutovat užívání přípravku EDURANT, se svým lékařem.

U žen infikovaných HIV se kojení nedoporučuje, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

### **Řízení dopravních prostředků, jízda na kole a používání nástrojů nebo obsluha strojů**

Někteří pacienti mohou během léčby přípravkem EDURANT pocítit únavu, závrať nebo ospalost.

- Pokud se během užívání přípravku EDURANT cítíte unavený(á), točí se Vám hlava nebo jste ospalý(á), neříd'te, nejezd'te na kole ani nepoužíj'te nástroje ani neobsluhuj'te stroje.

### **EDURANT obsahuje laktosu a sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se EDURANT užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Lékař nebo lékárník Vám řeknou, kolik dispergovatelných tablet přípravku EDURANT máte užívat. Dispergovatelné tablety přípravku EDURANT **se musí rozpustit ve vodě a musí se užívat s jídlem.**

- EDURANT je k dispozici také ve formě potahovaných tablet pro děti, dospívající a dospělé pacienty s tělesnou hmotností nejméně 25 kg (viz samostatný návod k použití). Potahované tablety a dispergovatelné tablety nejsou stejné. Nenahrazujte 25mg potahovanou tabletu deseti 2,5mg dispergovatelnými tabletami.

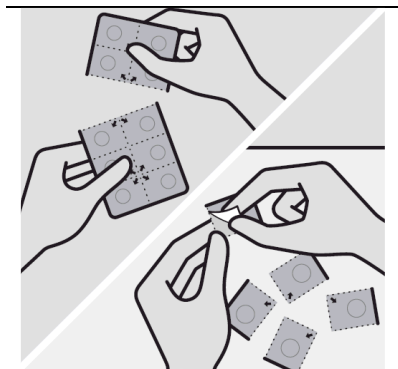
### **Návod k použití**

Dispergovatelné tablety přípravku EDURANT **se musí užívat s jídlem.** Jídlo je důležité k dosažení správných hladin léku v těle. Nutriční nápoj (jako je proteinový nápoj) nebo jogurt sám o sobě jídlo nenahradí.

Dispergovatelné tablety přípravku EDURANT připravujte a užívejte každý den přesně podle pokynů lékaře. Před tím, než začnete dispergovatelné tablety přípravku EDURANT užívat, si pečlivě přečtěte tento návod k použití. Lékař Vám sdělí, kolik dispergovatelných tablet přípravku EDURANT máte užívat, a to na základě tělesné hmotnosti. Dispergovatelné tablety přípravku EDURANT se musí rozpustit ve vodě. Tablety nesmíte žvýkat ani je polykat celé.

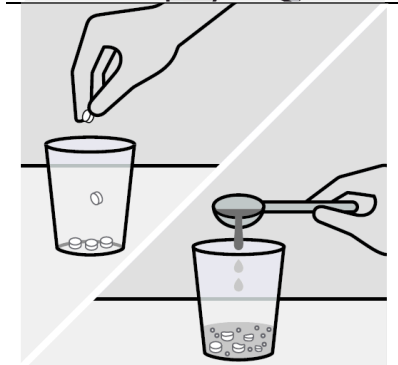
### Krok 1: Příprava léku

- Spočítejte, kolik tablet budete potřebovat, a odtrhněte každý dílek z blistru podél přerušované čáry.
- Tablety z fólie nevytlačujte, protože by se mohly polámat.
- Z každého dílku jemně stáhněte fólii ve směru šipky.



### Krok 2: Tablety vložte do šálku

- Tablety opatrně vložte do šálku. Tablety nedrtěte.
- Do šálku přidejte 5 ml (1 čajovou lžičku) vody pokojové teploty.
- Šálkem opatrně kroužte, aby se tablety rozpustily. Směs začne nabývat zakaleného vzhledu.



**Pokud nějakou část léku rozlijete, rozlitou část setřete. Zbytek připraveného léku zlikvidujte a připravte novou dávku.**

**Dávku léku musíte užít ihned.** Pokud lék neužijete ihned, směs zlikvidujte a připravte novou dávku léku.

### Krok 3: Užití léku

- Všechn připravený lék ihned užijte nebo přidejte dalších 5 ml (1 čajovou lžičku) buď vody, nebo něco z následujícího k usnadnění podávání: mléka, pomerančového džusu nebo jablečného pyré, které před použitím dosáhly pokojové teploty.
- Promíchejte kroužením a ihned užijte všechn lék. V případě potřeby lze použít lžíci.
- Přesvědčte se, že byla užita celá dávka a že v šálku nezůstal žádný lék, v případě potřeby přidejte dalších 5 ml (1 čajovou lžičku) vody nebo stejného nápoje (mléka, pomerančového džusu) nebo jablečného pyré, promíchejte kroužením a ihned vypijte.

Zvláštní pozornost vyžadují tři situace. Pokud užíváte:

1. **Antacidum** (lék užívaný k léčbě nemocí spojených s překyselením žaludku; např. hydroxid hlinitý/hořečnatý, uhličitán vápenatý). Antacidum užijte buď
  - minimálně 2 hodiny před užitím přípravku EDURANT nebo
  - alespoň 4 hodiny po jeho užití (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a EDURANT“).
2. **Antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů** [léky užívané k léčbě žaludečních nebo dvanáctníkových vředů nebo k úlevě od pálení žáhy v důsledku refluxu (pronikání kyselého obsahu žaludku zpět do jícnu) (např. cimetidin, famotidin, nizatidin nebo ranitidin)]. Antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů užijte buď:
  - minimálně 12 hodin před užitím přípravku EDURANT nebo
  - alespoň 4 hodiny po užití přípravku EDURANT (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a EDURANT“).

Antagonisty H<sub>2</sub>-receptorů nelze užívat v režimu dvakrát denně. Domluvte se s lékařem na jiném způsobu užívání.

3. **Didanosin** (lék k léčbě infekce HIV), není úprava dávky potřebná. Didanosin se má podávat nalačno

- nejméně dvě hodiny před užitím přípravku EDURANT nebo
- nejméně čtyři hodiny po užití přípravku EDURANT (který se musí užívat s jídlem).

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku EDURANT, než jste měl(a)**

Okamžitě vyhledejte lékaře nebo lékárníka. V případě předávkování můžete mít bolesti hlavy, pocit na zvracení, pocit závratí a/nebo mít neobvyklé sny.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít EDURANT**

Pokud si na to vzpomenete **do 12 hodin od doby, kdy obvykle EDURANT užíváte**, musíte dávku užít okamžitě. Tablety přípravku EDURANT se musí užívat s jídlem. Další dávku užijte v obvyklou dobu. Pokud si na to vzpomenete **po 12 hodinách**, potom dávku vynechte a další dávku užijte v obvyklém čase.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud si nejste jistý(á), co máte v případě zapomenuté dávky dělat, obraťte se na svého lékaře.

### **Pokud budete po užití přípravku EDURANT zvracet**

Pokud budete během 4 hodin po užití přípravku EDURANT zvracet, užijte spolu s jídlem další dávku. Pokud budete zvracet po více než 4 hodinách od užití přípravku EDURANT, není nutné až do pravidelně naplánované dávky užít další dávku.

Pokud si nejste jistý(á), co máte dělat v případě zvracení po užití tohoto léku, obraťte se na svého lékaře.

### **Nepřestávejte EDURANT užívat**

Léčba HIV nevyléčí infekci HIV! Nepřestávejte EDURANT užívat, aniž byste to nejdříve řekl(a) svému lékaři. I když se budete cítit lépe, nepřestávejte užívat EDURANT nebo jiné léky proti HIV. Pokud to uděláte, mohlo by se zvýšit riziko, že se virus stane rezistentní. Před tím, než tento lék přestanete užívat, se poradte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):**

- bolest hlavy
- pocit na zvracení
- potíže s usínáním (nespavost)
- pocit závratí
- změna v některém rutinně prováděném jaterním testu (aminotransferázy);
- zvýšení hladin cholesterolu a/nebo pankreatické amylázy v krvi.

**Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):**

- neobvyklé sny
- vyrážka
- bolest břicha
- deprese

- pocit silné únavy
- zvracení
- spavost
- snížení chuti k jídlu
- poruchy spánku
- nepříjemné pocity v břiše
- pocit deprese
- sucho v ústech
- nízký počet bílých krvinek a/nebo krevních destiček, snížení hladiny hemoglobinu v krvi, zvýšení hladin triacylglycerolů, lipázy a/nebo bilirubinu v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- známky nebo příznaky zánětu nebo infekce, jako například horečka, zimnice, pocení (syndrom imunitní reaktivace).

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak EDURANT uchovávat**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co EDURANT obsahuje**

- Léčivou látkou je rilpivirin ve formě rilpivirin-hydrochloridu. Jedna dispergovatelná tableta přípravku EDURANT obsahuje rilpivirin-hydrochlorid odpovídající 2,5 mg rilpivirinu.
- Pomocnými látkami v dispergovatelné tabletě jsou sodná sůl kroskarmelosy (E 468), monohydrát laktosy, mannitol (E 421), mikrokrytalická celulóza (E 460), polysorbát 20, povidon K 30 (E 1201), natrium-lauryl-sulfát (E 487) a natrium-stearyl-fumarát.

### **Jak EDURANT vypadá a co obsahuje toto balení**

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

EDURANT 2,5 mg dispergovatelné tablety se dodává v perforovaných jednodávkových Al/desikant/Al dětských bezpečnostních blistrech a s odlupovací hliníkovou krycí fólií. Jeden dětský bezpečnostní blister obsahuje 10 x 1 dispergovatelnou tabletu. Jedna krabička obsahuje 90 x 1 dispergovatelnou tabletu.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

**Výrobce**

Janssen-Cilag SpA.  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00



**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

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