

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

EDURANT 25 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

EDURANT v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi je indikovaný na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) dospelým a pediatrickým pacientom s hmotnosťou najmenej 25 kg bez známych mutácií súvisiacich s rezistenciou na skupinu nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NNRTI) a s vírusovou záťažou  $\leq 100\,000$  HIV-1 RNA kópií/ml (pozri časti 4.4 a 5.1).

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku EDURANT u dospelých a pediatrických pacientov s hmotnosťou najmenej 25 kg je **jedna** 25 mg tableta, ktorá sa užíva jedenkrát denne. EDURANT **sa musí užívať s jedlom** (pozri časť 5.2).

#### *Dispergovateľné tablety*

EDURANT je dostupný aj ako 2,5 mg dispergovateľné tablety pre pediatrických pacientov vo veku od 2 do menej ako 18 rokov s hmotnosťou najmenej 14 kg a menej ako 25 kg. Odporúčané dávkovanie lieku EDURANT u týchto pediatrických pacientov je založené na telesnej hmotnosti. Pozoroval sa rozdiel v biologickej dostupnosti 1 x 25 mg filmom obalenej tablety a 10 x 2,5 mg dispergovateľných tabliet, preto nie sú zameniteľné.

#### *Úprava dávky*

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

#### *Vynechanie dávky*

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

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

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

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

##### *Porucha funkcie pečene*

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

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku EDURANT u detí mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej ako 14 kg neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

##### *Gravidita*

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

#### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

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

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Virologické zlyhanie a vývoj rezistencie

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

V zlúčenej analýze účinnosti zo skúšaní fázy 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE) u dospelých v priebehu 96 týždňov, bolo u pacientov liečených rilpivirínom s úvodnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml väčšie riziko virologického zlyhania (18,2 % s rilpivirínom oproti 7,9 % s efavirenzom) v porovnaní s pacientmi s úvodnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml (5,7 % s rilpivirínom oproti 3,6 % s efavirenzom). Väčšie riziko virologického zlyhania u pacientov v ramene s rilpivirínom bolo pozorované v prvých 48 týždňoch týchto skúšaní (pozri časť 5.1). Pacienti s úvodnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml, u ktorých sa vyskytlo virologické zlyhanie, vykazovali vyššiu mieru z liečby vyplývajúcej rezistencie na skupinu nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NNRTI). Rezistencia súvisiaca s lamivudínom/emtricitabínom sa rozvinula viac u pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu na rilpiviríne, ako u tých, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu na efavirenze (pozri časť 5.1).

Zistenia u dospievajúcich a pediatrických pacientov v štúdiu TMC278-C213 boli vo všeobecnosti v súlade s týmito údajmi. V štúdiu TMC278HTX2002 sa nepozorovali žiadne virologické zlyhania (pre podrobnejšie informácie pozri časť 5.1).

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

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

##### Kardiovaskulárny systém

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

##### Syndróm reaktívacie imunitného systému

U pacientov infikovaných vírusom HIV a so závažným deficitom imunity v čase začatia CART môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény, čo môže zapríčiniť závažný klinický stav alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa typicky pozorujú v prvých týždňoch alebo mesiacoch od začatia podávania CART. Vhodným príkladom je cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobaktériové infekcie a pneumónia

vyvolaná *Pneumocystis jiroveci*. Akékoľvek príznaky zápalu treba zhodnotiť a v prípade nutnosti pristúpiť k liečbe.

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

#### *Gravidita*

EDURANT sa má používať počas gravidity len vtedy, ak potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko. Nižšie expozície rilpivirínu počas gravidity boli pozorované pri podávaní rilpivirínu v dávke 25 mg jedenkrát denne. V štúdiách fázy 3 bola nižšia expozícia rilpivirínu podobná expozícii pozorovanej v gravidite spojená so zvýšeným rizikom virologického zlyhania, preto sa má dôkladne sledovať vírusová záťaž (pozri časti 4.6, 5.1 a 5.2). Alternatívne sa môže zvážiť prechod na iný ART režim.

#### Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku EDURANT

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu rilpivirínu

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

#### Lieky, ktoré sú ovplyvnené užívaním rilpivirínu

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

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

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

#### *Tabuľka interakcií*

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Interakcie medzi rilpivirínom a súčasne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bezo zmeny ako „↔“, neaplikovateľné ako „NA“, interval spoľahlivosti ako „IS“).

**Tabuľka 1: INTERAKCIE A ODPORÚČANÉ DÁVKOVANIE INÝCH LIEKOV**

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

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

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

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

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

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

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

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

### Lieky, ktoré predlžujú QT interval

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

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

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

Ak je to potrebné, môže sa zvažovať použitie rilpivirínu počas tehotenstva.

## Dojčenie

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

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

## Fertilita

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

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

| <b>Tabuľka 2: Nežiaduce účinky hlásené u dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 a liečených rilpivirínom, ktorí predtým neabsolvovali antiretrovirovú liečbu (zlúčené údaje z analýzy 96 týždňov klinických skúšaní fázy 3 ECHO a THRIVE), N = 686</b> |                             |                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov (SOC)</b>                                                                                                                                                                                                                        | <b>Kategória frekvencie</b> | <b>NÚ (Rilpivirín+ BR)</b>                                                                  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému                                                                                                                                                                                                                            | časté                       | zníženie počtu bielych krviniek<br>zníženie hemoglobínu<br>zníženie počtu krvných doštičiek |
| Poruchy imunitného systému                                                                                                                                                                                                                                     | menej časté                 | syndróm reaktívacie imunitného systému                                                      |

|                                            |             |                                                                                     |
|--------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy metabolizmu a výživy               | veľmi časté | zvýšenie celkového cholesterolu (nalačno)<br>zvýšenie LDL-cholesterolu (nalačno)    |
|                                            | časté       | znížená chuť do jedla<br>zvýšenie triglyceridov (nalačno)                           |
| Psychické poruchy                          | veľmi časté | insomnia                                                                            |
|                                            | časté       | neprirodzené sny<br>depresia<br>poruchy spánku<br>depresívna nálada                 |
| Poruchy nervového systému                  | veľmi časté | bolesť hlavy<br>závraty                                                             |
|                                            | časté       | ospalosť                                                                            |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu        | veľmi časté | nevoľnosť, zvýšená pankreatická amyláza                                             |
|                                            | časté       | bolesť brucha<br>vracanie<br>zvýšená lipáza<br>zažívacie ťažkosti<br>sucho v ústach |
| Poruchy pečene a žlčových ciest            | veľmi časté | zvýšené hodnoty transamináz                                                         |
|                                            | časté       | zvýšená hladina bilirubínu                                                          |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva          | časté       | vyrážka                                                                             |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | časté       | únava                                                                               |

BR = základný režim (z angl. background regimen)

N = počet pacientov

#### *Abnormálne hodnoty výsledkov laboratórnych vyšetrení*

V skupine s rilpivirínom bola v analýze skúšaní fázy 3 ECHO a THRIVE v 96. týždni priemerná zmena oproti východiskovým hodnotám celkového cholesterolu (nalačno) 5 mg/dl, HDL-cholesterolu (nalačno) 4 mg/dl, LDL-cholesterolu (nalačno) 1 mg/dl a triglyceridov (nalačno) -7 mg/dl.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Syndróm reaktivácie imunitného systému*

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

#### Pediatrická populácia (vo veku od 12 do 18 rokov)

##### *TMC278-C213 Kohorta 1*

Zhodnotenie bezpečnosti vychádza z analýzy údajov zo 48 týždňovej otvorenej štúdie fázy 2 TMC278-C213 Kohorta 1 s jednou skupinou, v ktorej 36 dospievajúcich pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby a s hmotnosťou najmenej 32 kg dostávalo rilpivirín (25 mg jedenkrát denne) v kombinácii ďalšími antivirotikami (pozri časť 5.1). Medián trvania expozície bol u pacientov 63,5 týždňa. Žiaden z pacientov neprerušil liečbu z dôvodu NÚ. Neboli zistené žiadne nové NÚ v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované u dospelých.

Väčšina NÚ bola 1. alebo 2. stupňa. Najčastejšie NÚ hlásené v štúdiu TMC278-C213 Kohorta 1 (všetky stupne, frekvencia vyššia alebo rovnajúca sa 10 %) boli bolesť hlavy (19,4 %), depresia (19,4 %), somnolencia (13,9 %) a nauzea (11,1 %). Neboli hlásené žiadne abnormality laboratórnych výsledkov 3.- 4. stupňa pre AST/ALT ani NÚ zvýšenie transaminázy 3.- 4. stupňa.

V analýze z 240. týždňa štúdie TMC278-C213 Kohorta 1 u dospievajúcich sa neobjavili žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti.

#### Pediatrická populácia (vo veku 2 až menej ako 12 rokov)

##### *TMC278-C213 Kohorta 2*

Kohorta 2 jednoramennej otvorenej štúdie fázy 2 TMC278-C213 bola určená na vyhodnotenie bezpečnosti rilpivirínu v dávkach 12,5, 15 a 25 mg jedenkrát denne upravených podľa hmotnosti u pacientov infikovaných HIV-1 (vo veku 6 až menej ako 12 rokov a s hmotnosťou najmenej 17 kg) bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby (pozri časť 5.1). Medián trvania expozície pacientov v analýze vykonanej v 48. týždni (vrátane predĺženia po 48. týždni) bol 69,5 (rozsah 35 až 218) týždňov.

Všetky NÚ boli mierne alebo stredne závažné. NÚ hlásené minimálne u 2 účastníkov, bez ohľadu na závažnosť, boli: znížená chuť do jedla (3/18, 16,7 %), vracanie (2/18, 11,1 %), zvýšená ALT (2/18, 11,1 %), zvýšená AST (2/18, 11,1 %) a vyrážka (2/18, 11,1 %). Žiaden z pacientov neprerušil liečbu z dôvodu NÚ. Neboli zistené žiadne nové NÚ v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované u dospelých.

##### *TMC278HTX2002*

Jednoramenná otvorená štúdia fázy 2 TMC278HTX2002 bola určená na hodnotenie bezpečnosti rilpivirínu v dávkach 12,5, 15 a 25 mg jedenkrát denne upravených podľa hmotnosti u virologicky suprimovaných pacientov infikovaných HIV-1 (vo veku 2 až menej ako 12 rokov a s hmotnosťou najmenej 10 kg) (pozri časť 5.1). Medián trvania expozície pacientov v analýze vykonanej v 48. týždni bol 48,4 (rozsah 47 až 52) týždňa.

Všetky NÚ boli mierne alebo stredne závažné. NÚ hlásené minimálne u 2 účastníkov, bez ohľadu na závažnosť, boli: vracanie (4/26, 15,4 %), bolesť brucha (3/26, 11,5 %), nevoľnosť (2/26, 7,7 %), zvýšená ALT (3/26, 11,5 %), zvýšená AST (2/26, 7,7 %) a znížená chuť do jedla (2/26, 7,7 %). Žiaden z pacientov neprerušil liečbu z dôvodu NÚ. Neboli zistené žiadne nové NÚ v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované u dospelých.

Bezpečnosť a účinnosť rilpivirínu u detí mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej ako 14 kg neboli stanovené.

#### Iné osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní liekom EDURANT. Skúsenosti s predávkovaním rilpivirínom u ľudí sú obmedzené. Príznaky predávkovania môžu zahŕňať bolesti hlavy, nevoľnosť, závraty a/alebo abnormálne sny. Liečba predávkovania rilpivirínom pozostáva zo všeobecných podporných opatrení, vrátane sledovania vitálnych znakov a EKG (QT interval), ako aj z pozorovania klinického stavu pacienta. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickou indikáciou alebo

odporúčaniami národného toxikologického centra, ak sú dostupné. Vzhľadom na to, že rilpivirín sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny plazmy, nie je pravdepodobné, že by pomocou dialýzy bolo možné odstrániť významné množstvo liečiva z krvi.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

Rilpivirín je diarylpyrimidínový NNRTI vírusu HIV-1. Pôsobenie rilpivirínu je sprostredkované nekompetitívnou inhibíciou reverznej transkriptázy (RT) HIV-1. Rilpivirín neinhibuje ľudské bunkové DNA polymerázy  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ .

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Rilpivirín vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu vírusu HIV-1 v akútne infikovaných líniiach T-buniek so strednou hodnotou  $EC_{50}$  pre HIV-1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aj keď rilpivirín vykazuje obmedzenú aktivitu *in vitro* proti vírusu HIV-2 s hodnotami  $EC_{50}$  v rozmedzí 2 510 až 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml), liečba infekcie HIV-2 rilpivirínom sa pri absencii klinických údajov neodporúča.

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

#### Rezistencia

##### *V bunkovej kultúre*

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

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

##### *U dospelých pacientov bez predchádzajúcej liečby*

Pre analýzu rezistencie bola použitá širšia definícia virologického zlyhania ako v primárnej analýze účinnosti. V zlúčenej analýze rezistencie z klinických skúšaní fázy 3 v 48. týždni v 62 prípadoch virologických zlyhaní (z celkového počtu 72) v ramene s rilpivirínom sa uvádzali údaje o rezistencii na začiatku liečby aj v čase zlyhania. V tejto analýze s rezistenciou súvisiace mutácie spojené s rezistenciou na NNRTI, ktoré sa rozvinuli aspoň u 2 virologických zlyhaniach na rilpivirín, boli: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. V týchto skúšaníach prítomnosť mutácií V90I a V189I na začiatku nemala vplyv na odpoveď. V priebehu liečby rilpivirínom sa najčastejšie objavovala substitúcia E138K, zvyčajne v kombinácii so substitúciou M184I. V analýze v 48. týždni malo 31 zo 62 virologických zlyhaní na rilpivirín sprievodné s rezistenciou súvisiace mutácie na NNRTI a NRTI; 17 z týchto 31 malo kombináciu E138K a M184I. Najčastejšie mutácie boli v analýze 48. týždňa a 96. týždňa rovnaké.

V zlúčenej analýze rezistencie v 96. týždni boli v druhých 48 týždňoch liečby pozorované nižšie miery virologického zlyhania ako v prvých 48 týždňoch liečby. V analýze od 48. do 96. týždňa sa vyskytli

dodatočné virologické zlyhania, 24 (3,5 %) v ramene s rilpivirínom a 14 (2,1 %) v ramene s efavirenzom. Spomedzi týchto virologických zlyhaní 9 z 24 a 4 zo 14 boli u pacientov s východiskovou vírusovou záťažou < 100 000 kópií/ml.

*U pediatrických pacientov vo veku 12 až menej ako 18 rokov bez predchádzajúcej liečby*

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

*U pediatrických pacientov vo veku 6 až menej ako 12 rokov bez predchádzajúcej liečby*

V záverečnej analýze rezistencie v štúdiu TMC278-C213 Kohorta 2 sa RAM na rilpivirín pozorovali u 83,3 % (5/6) osôb s genotypovými údajmi po začiatku liečby; z nich 2/6 sa vyskytli počas prvých 48 týždňov a 4 osoby s RAM na rilpivirín mali aj najmenej 1 liečebnú NRTI RAM v poslednom časovom bode po začiatku liečby s genotypovými údajmi.

*U virologicky suprimovaných pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 12 rokov*

V štúdiu TMC278HTX2002 sa u žiadneho pacienta nevyskytlo virologické zlyhanie a nepozorovala sa žiadna rezistencia vyvolaná liečbou.

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

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

### Skrížená rezistencia

*Miestne ciele NNRTI voči mutantnému vírusu*

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

*Rekombinantné klinické izoláty*

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

*Dospelí pacienti infikovaní vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej liečby*

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

## Vplyv na elektrokardiogram

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

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

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### Dospelá populácia

#### *Dospelí pacienti bez predchádzajúcej liečby*

Dôkaz účinnosti rilpivirínu spočíva na analýzach údajov z 96 týždňov z 2 randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE). Tieto skúšania mali rovnaký dizajn, výnimkou bol len základný režim liečby (BR, z angl. background regimen). V analýze účinnosti v 96. týždni sa hodnotila miera virologickej odpovede [potvrdená nedetekovateľná vírusová záťaž (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml)] u pacientov dostávajúcich rilpivirín v dávke 25 mg jedenkrát denne popri BR v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali efavirenz v dávke 600 mg jedenkrát denne popri BR. Podobná účinnosť rilpivirínu sa pozorovala v každom klinickom skúšaní, čo dokazuje jeho neinferioritu oproti efavirenu.

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

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

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

**Tabuľka 3: Východiskové charakteristiky ochorenia u dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby v klinických skúšaníach ECHO a THRIVE (zlúčená analýza)**

|                                                                                          | Zlúčené údaje z klinických skúšaní ECHO a THRIVE |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                          | Rilpivirín+ BR<br>N = 686                        | Efavirenz + BR<br>N = 682 |
| <b>Východiskové charakteristiky ochorenia</b>                                            |                                                  |                           |
| Medián východiskovej plazmatickej hladiny HIV-1 RNA (rozsah), log <sub>10</sub> kópií/ml | 5,0<br>(2-7)                                     | 5,0<br>(3-7)              |
| Medián východiskového počtu buniek CD4+ (rozsah), x 10 <sup>6</sup> buniek/l             | 249<br>(1-888)                                   | 260<br>(1-1 137)          |

|                                                                                   |        |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| Percentuálny podiel subjektov:<br>so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy<br>B/C | 7,3 %  | 9,5 %  |
| Percentuálny podiel pacientov s nasledujúcimi<br>základnými režimami:             |        |        |
| tenofovir-disoproxilfumarát plus emtricitabín                                     | 80,2 % | 80,1 % |
| zidovudín plus lamivudín                                                          | 14,7 % | 15,1 % |
| abakavir plus lamivudín                                                           | 5,1 %  | 4,8 %  |

BR = základný režim (z angl. background regimen)

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

**Tabuľka 4: Virologický výsledok u dospelých pacientov v klinických skúšaníach ECHO a THRIVE (zlúčené údaje v 48. týždni (primárna) a v 96. týždni; ITT-TLOVR\*)**

|                                                                          | <i>Výsledok analýzy v 48. týždni</i>   |                                       |                                                          | <i>Výsledok analýzy v 96. týždni</i>   |                                       |                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                          | <b>Rilpivirín<br/>+ BR<br/>N = 686</b> | <b>Efavirenz<br/>+ BR<br/>N = 682</b> | <b>Pozorovaný<br/>rozdiel<br/>(95 % IS) <sup>±</sup></b> | <b>Rilpivirín +<br/>BR<br/>N = 686</b> | <b>Efavirenz<br/>+ BR<br/>N = 682</b> | <b>Pozorovaný<br/>rozdiel<br/>(95 % IS) <sup>±</sup></b> |
| Odpoveď (potvrdených<br>< 50 HIV-1 RNA<br>kópií/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 odpovede                                                             |                                        |                                       |                                                          |                                        |                                       |                                                          |
| Virologické zlyhanie <sup>†</sup>                                        |                                        |                                       |                                                          |                                        |                                       |                                                          |
| Celkové                                                                  | 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                                                       |
| Úmrtie                                                                   | 0,1 %<br>(1/686)                       | 0,4 %<br>(3/682)                      | ND                                                       | 0,1 %<br>(1/686)                       | 0,9 %<br>(6/682)                      | ND                                                       |
| Prerušenie z dôvodu<br>nežiaduceho účinku<br>(NÚ)                        | 2,0 %<br>(14/686)                      | 6,7 %<br>(46/682)                     | ND                                                       | 3,8 %<br>(26/682)                      | 7,6 %<br>(52/682)                     | ND                                                       |
| Prerušenie z dôvodu<br>iného ako NÚ <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>Odpoveď podľa podkategórií</b>                                        |                                        |                                       |                                                          |                                        |                                       |                                                          |
| <b>Podľa základného NRTI</b>                                             |                                        |                                       |                                                          |                                        |                                       |                                                          |
| Tenofovir/emtricitabín                                                   | 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)                                    |
| Zidovudín/lamivudín                                                      | 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/lamivudín                                                       | 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>Podľa východiskovej vírusovej záťaže (kópií/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>Podľa východiskového počtu CD4 buniek (× 10<sup>6</sup> buniek/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 = základný režim (z angl. background regimen); IS = interval spoľahlivosti; N = počet subjektov v liečebnej skupine; ND = nestanovené (z angl. not determined).

\* Čas s úmyslom liečiť do času straty virologickej odpovede.

± Na základe normálnej aproximácie.

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

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

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

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

V zlúčenej analýze klinických skúšaní ECHO a THRIVE v 96. týždni, priemerná zmena v počte buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote bola +228 × 10<sup>6</sup> buniek/l v ramene s rilpivirínom a +219 × 10<sup>6</sup> buniek/l v ramene s efavirenzom [odhadovaný liečebný rozdiel (95 % CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

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

**Tabuľka 5: Výsledky rezistencie podľa použitého základného režimu NRTI (zlúčené údaje zo skúšaní ECHO a THRIVE v analýze rezistencie v 96. týždni)**

|                                                               | tenofovir/<br>emtricitabín | zidovudín/<br>lamivudín | abakavir/<br>lamivudín | Všetci*      |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|
| <b>Liečenie rilpivirínom</b>                                  |                            |                         |                        |              |
| Rezistencia <sup>#</sup> na emtricitabín/lamivudín<br>% (n/N) | 6,9 (38/550)               | 3,0 (3/101)             | 8,6 (3/35)             | 6,4 (44/686) |
| Rezistencia na rilpivirín<br>% (n/N)                          | 6,5 (36/550)               | 3,0 (3/101)             | 8,6 (3/35)             | 6,1 (42/686) |
| <b>Liečenie efavirenzom</b>                                   |                            |                         |                        |              |
| Rezistencia na emtricitabín/lamivudín<br>% (n/N)              | 1,1 (6/546)                | 1,9 (2/103)             | 3,0 (1/33)             | 1,3 (9/682)  |
| Rezistencia na efavirenz<br>% (n/N)                           | 2,4 (13/546)               | 2,9 (3/103)             | 3,0 (1/33)             | 2,5 (17/682) |

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

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

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

TMC278-C204 bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná klinická štúdia fázy 2b s účasťou dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Pozostávala z dvoch častí: úvodná, čiastočne zaslepená časť bola zameraná na stanovenie dávky [zaslepené dávky (rilpivirínu)] a trvala 96 týždňov, po nej nasledovala dlhodobá, otvorená časť. V otvorenej časti klinickej štúdie, pacienti pôvodne randomizovaní na jednu z troch dávok rilpivirínu, boli všetci liečení rilpivirínom v dávke 25 mg jedenkrát denne pridanej k BR po tom, ako bola zvolená dávka pre štúdie fázy 3. Pacienti v kontrolnom ramene dostávali efavirenz v dávke 600 mg jedenkrát denne popri BR v oboch častiach štúdie. BR pozostával z dvoch N(t)RTI vybraných skúšajúcim lekárom: zidovudín plus lamivudín alebo tenofovir-disoproxilfumarát plus emtricitabín.

Do štúdie TMC278-C204 bolo zaradených 368 dospelých predtým neliečených pacientov infikovaných vírusom HIV-1, ktorí mali plazmatickú hladinu HIV-1 RNA ≥ 5 000 kópií/ml a ktorí počas ≤ 2 týždňov dostávali liečbu N(t)RTI alebo inhibítorom proteázy, predtým nikdy nepoužívali

NNRTI a absolvovali skríning na citlivosť na N(t)RTI a na absenciu špecifických s rezistenciou súvisiacich mutácií NNRTI.

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

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

### Pediatrická populácia

*U pediatrických pacientov vo veku 12 až menej ako 18 rokov bez predchádzajúcej liečby*  
Farmakokinetika, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne v kombinácii so základným režimom zvoleným skúšajúcim, ktorý obsahoval dva NRTI, bola hodnotená v otvorenej štúdii fázy 2 TMC278-C213 Kohorta 1 s jednou skupinou s účasťou dospievajúcich pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby a s hmotnosťou najmenej 32 kg. Táto analýza zahŕňala 36 pacientov, ktorí dokončili najmenej 48 týždňov liečby alebo ukončili liečbu skôr.

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

Tabuľka 6 sumarizuje virologické výsledky v 48. a 240. týždni pre štúdiu TMC278-C213 Kohorta 1. Šesť pacientov ukončilo liečbu pre virologické zlyhanie do 48. týždňa a 3 pacienti ukončili liečbu po 48. týždni. Jeden pacient ukončil liečbu pre nežiaducu udalosť v 48. týždni a žiadny ďalší pacient neukončil pre nežiaduce udalosti v analýze z 240. týždňa.

**Tabuľka 6: Virologický výsledok u dospievajúcich pacientov v štúdii TMC278-C213 Kohorta 1 – analýza v 48. a 240. týždni; ITT-TLOVR\***

|                                                            | <b>Týždeň 48</b><br><b>N = 36</b> | <b>Týždeň 240</b><br><b>N = 32</b> |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Odpoveď (potvrdených < 50 HIV-1 RNA kópií/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)                    |
| Bez odpovede                                               |                                   |                                    |
| Virologické zlyhanie <sup>±</sup>                          |                                   |                                    |
| Celkové                                                    | 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)                    |
| Nárast počtu buniek CD4+ (priemer)                         | $201,2 \times 10^6$ buniek/l      | $113,6 \times 10^6$ buniek/l       |

N = počet subjektov v liečebnej skupine.

\* Čas s úmyslom liečiť do času straty virologickej odpovede.

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

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

### *Pediatrickí pacienti vo veku 6 až menej ako 12 rokov bez predchádzajúcej liečby*

Farmakokinetika, bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť rilpivirínu v dávkach 12,5, 15 a 25 mg jedenkrát denne upravených podľa hmotnosti v kombinácii s BR vybraným skúšajúcim, ktorý obsahuje dva NRTI, sa hodnotila v štúdiu TMC278-C213 Kohorta 2, čo je jednoramenná otvorená štúdia fázy 2 u pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby vo veku 6 až menej ako 12 rokov a s hmotnosťou najmenej 17 kg. Analýza v 48. týždni zahŕňala 18 pacientov, 17 (94,4 %) pacientov dokončilo 48-týždňové obdobie liečby a 1 (5,6 %) pacient predčasne ukončil štúdiu z dôvodu dosiahnutia virologického cieľového ukazovateľa. Priemerný vek 18 pacientov bol 9,0 rokov (rozsah 6 až 11 rokov) a priemerná hmotnosť na začiatku liečby bola 25 kg (rozsah 17 až 51 kg). 88,9 % bolo černochoch a 38,9 % bolo žien. Medián východiskovej plazmatickej vírusovej záťaže bol 55 400 (rozsah 567 – 149 000) kópií/ml a medián absolútneho východiskového počtu CD4+ buniek bol  $432,5 \times 10^6$  buniek/l (rozsah  $12 - 2\,068 \times 10^6$  buniek/l).

Počet pacientov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni bol 13/18 (72,2 %), zatiaľ čo 3/18 (16,7 %) pacientov mali v 48. týždni HIV-1 RNA  $\geq 50$  kópií/ml. U dvoch pacientov chýbali údaje o vírusovej záťaži v 48. týždni, ale zostali v štúdiu. Vírusová záťaž týchto 2 pacientov po 48. týždni bola < 50 kópií/ml. Medián zvýšenia CD4+ oproti východiskovej hodnote bol  $220 \times 10^6$  buniek/l (rozsah - 520 až  $635 \times 10^6$  buniek/l) v 48. týždni.

### *Virologicky suprimovaní pediatrickí pacienti vo veku 2 až menej ako 12 rokov*

Farmakokinetika, bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť rilpivirínu v dávkach 12,5, 15 a 25 mg upravených podľa hmotnosti v kombinácii s BR vybraným skúšajúcim sa hodnotila v štúdiu TMC278HTX2002, čo je jednoramenná otvorená štúdia fázy 2 u virologicky suprimovaných pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku 2 až menej ako 12 rokov a s hmotnosťou najmenej 10 kg. Všetci účastníci dokončili 48-týždňovú liečbu.

Priemerný vek 26 pacientov bol 9,9 roka, 61,5 % bolo mužského pohlavia, 50 % tvorili černosi, 26,9 % Ázijci a 23,1 % belosi. Medián východiskovej hmotnosti bol 28,1 kg (rozsah 16 až 60 kg). Východisková plazmatická vírusová záťaž HIV-1 bola nedetegovateľná (< 50 kópií/ml) u 25 (96,2 %) pacientov a u 1 (3,8 %) pacienta bola východisková plazmatická vírusová záťaž  $\geq 50$  kópií/ml (125 kópií/ml). Medián absolútneho východiskového počtu CD4+ buniek bol  $881,5 \times 10^6$  buniek/l (rozsah  $458$  až  $1327 \times 10^6$  buniek/l).

Všetkých 26 pacientov liečených rilpivirínom (v kombinácii s BR) bolo v 48. týždni virologicky suprimovaných (plazmatická vírusová záťaž < 50 kópií/ml) v 48. týždni. Medián zmeny počtu CD4+ buniek oproti východiskovej hodnote bol  $-27,5 \times 10^6$  buniek/l (rozsah -275 až  $279 \times 10^6$  buniek/l) v 48. týždni.

### *Gravidita*

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti rilpivirínu sa hodnotili u dospelých zdravých osôb a u virologicky suprimovaných pacientov vo veku  $\geq 6$  rokov a s hmotnosťou  $\geq 16$  kg infikovaných vírusom HIV-1 bez

predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Expozícia rilpivirínu bola vo všeobecnosti nižšia u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 než u zdravých osôb.

### Absorpcia

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

### Vplyv potravy na absorpciu

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

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

### Ďalšie informácie o osobitných skupinách populácie

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika rilpivirínu u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 18 rokov s hmotnosťou najmenej 16 kg infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby alebo s virologickou supresiou, ktorí dostávali odporúčaný dávkovací režim rilpivirínu podľa hmotnosti, bola porovnateľná alebo vyššia (t. j. AUC je o 39 % vyššia na základe farmakokinetického modelovania) ako u dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej liečby.

Farmakokinetika rilpivirínu u pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 16 kg nebola u pacientov formálne hodnotená.

#### *Starší ľudia*

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

#### *Pohlavie*

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

### Rasa

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

### Porucha funkcie pečene

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

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

### Súčasná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

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

### Porucha funkcie obličiek

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

### Gravidita a obdobie po pôrode

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

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

**Tabuľka 7: Farmakokinetické výsledky celkového rilpivirínu po podaní rilpivirínu v dávke 25 mg jedenkrát denne ako súčasť antiretrovirového režimu počas 2. trimestra gravidity, 3. trimestra gravidity a v období po pôrode**

| Farmakokinetika celkového rilpivirínu<br>(priemer $\pm$ SD, $t_{max}$ : medián<br>[rozsah]) | Obdobie po pôrode<br>(6-12 týždňov)<br>(n=11) | 2. trimester<br>gravidity<br>(n=15) | 3. trimester<br>gravidity<br>(n=13) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| $C_{min}$ , ng/ml                                                                           | 84,0 $\pm$ 58,8                               | 54,3 $\pm$ 25,8                     | 52,9 $\pm$ 24,4                     |
| $C_{max}$ , ng/ml                                                                           | 167 $\pm$ 101                                 | 121 $\pm$ 45,9                      | 123 $\pm$ 47,5                      |
| $t_{max}$ , h                                                                               | 4,00 (2,03-25,08)                             | 4,00 (1,00-9,00)                    | 4,00 (2,00-24,93)                   |

|                              |             |            |            |
|------------------------------|-------------|------------|------------|
| AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml | 2714 ± 1535 | 1792 ± 711 | 1762 ± 662 |
|------------------------------|-------------|------------|------------|

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Toxicita po opakovanej dávke

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

#### Reprodukčné toxikologické štúdie

Štúdie na zvieratách nepriniesli žiaden dôkaz o relevantnej embryonálnej alebo fetálnej toxicite alebo o účinku na reprodukčné funkcie. Pri potkanoch a králikoch sa nezistila žiadna teratogenita rilpivirínu. Expozícia (podľa AUC) najvyššej embryofetálnej hladine bez nežiaducich účinkov (NOAEL, z angl. No Observed Adverse Effects Levels) bola pri potkanoch 15-násobne vyššia a pri králikoch 70-násobne vyššia než expozícia u ľudí (vo veku minimálne 12 rokov a s hmotnosťou viac ako 32 kg) pri odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne.

#### Karcinogenéza a mutagenéza

Rilpivirín sa hodnotil z hľadiska karcinogénneho potenciálu pri podávaní liečiva myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. V štúdiách karcinogenity pri najnižších testovaných dávkach bola systémová expozícia rilpivirínu (podľa AUC) viac ako 12-násobne (pri myšiach) a viac ako 1,4-násobne (pri potkanoch) vyššia v porovnaní s predpokladanou expozíciou u ľudí pri dávke 25 mg jedenkrát denne. Pri potkanoch sa nezistili nijaké novotvary súvisiace s podávaným liečivom. Pri myšiach sa zaznamenala pozitivita rilpivirínu na vznik hepatocelulárnych novotvarov u samcov aj samíc. Pozorované hepatocelulárne nálezy pri myšiach môžu byť špecificky príznačné pre hlodavce.

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
povidón K30 (E1201)  
polysorbát 20  
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (E460)  
stearát horečnatý (E470b)

#### Obal tablety

monohydrát laktózy  
hypromelóza 2910 6 mPa.s (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3000  
triacetín (E1518)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

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

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/736/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

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

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

EDURANT 2,5 mg dispergovateľné tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 2,5 mg rilpivirínu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje 5,51 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľné tablety

Biela až takmer biela okrúhla tableta s priemerom 6,5 mm, s vyrazeným označením „TMC” na jednej strane a „PED“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

EDURANT v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi je indikovaný na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie typu 1 (HIV-1) pediatrickým pacientom vo veku 2 roky až menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 14 kg až menej ako 25 kg bez známych mutácií súvisiacich s rezistenciou na skupinu nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NNRTI) a s vírusovou záťažou  $\leq 100\,000$  HIV-1 RNA kópií/ml (pozri časti 4.4 a 5.1).

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku EDURANT u pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 18 rokov je založená na telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1). EDURANT 2,5 mg dispergovateľné tablety sa majú podávať len pediatrickým pacientom s hmotnosťou najmenej 14 kg a menej ako 25 kg. EDURANT **sa musí rozpustiť vo vode a musí sa užívať s jedlom** (pozri časť 5.2).

**Tabuľka 1: Odporúčaná dávka lieku EDURANT pre pediatrických pacientov**

| Telesná hmotnosť                               | Dávka (jedenkrát denne s jedlom)                  |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Viac ako alebo presne 14 kg až menej ako 20 kg | 12,5 mg qd (päť 2,5 mg dispergovateľných tabliet) |
| Viac ako alebo presne 20 kg až menej ako 25 kg | 15 mg qd (šesť 2,5 mg dispergovateľných tabliet)  |

#### *Filmom obalené tablety*

EDURANT je dostupný aj ako EDURANT 25 mg tablety. EDURANT 25 mg filmom obalené tablety sa majú podávať pediatrickým a dospelým pacientom s hmotnosťou najmenej 25 kg. Pozoroval sa rozdiel v biologickej dostupnosti 1 x 25 mg filmom obalenej tablety a 10 x 2,5 mg dispergovateľných tabliet, preto nie sú zameniteľné.

### *Vynechanie dávky*

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť lieku EDURANT u detí mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej ako 14 kg neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### *Gravidita*

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

### Spôsob podávania

EDURANT dispergovateľné tablety **sa musia rozpustiť vo vode a musia sa užívať s jedlom** (pozri časť 5.2). Pacient nemá žuvať alebo prehĺtať EDURANT dispergovateľné tablety v celku. Na pomoc pri podávaní sa dispergovaná zmes môže ďalej zriediť nasledujúcimi nápojmi alebo mäkkými potravinami: vodou, mliekom, pomarančovou šťavou alebo jablkovým pyré. Je potrebné dodržiavať nasledujúce pokyny:

- Tablety vložte do pohára, pridajte 5 ml (1 čajovú lyžičku) vody izbovej teploty. Tablety nedrvte.
  - Opatrne pohárom krúžte, aby sa tablety rozptýlili. Zmes začne vyzeráť zakalená.
  - Okamžite užite celý pripravený liek alebo pridajte ďalších 5 ml (1 čajovú lyžičku) buď vody, alebo niečo z nasledujúceho na uľahčenie podávania: mlieko, pomarančový džús alebo jablkové pyré, ktoré pred použitím dosiahli izbovú teplotu. Zamiešajte a okamžite užite celý liek.
- V prípade potreby sa môže použiť lyžička.

- Uistite sa, že ste užili celú dávku a v pohári nezostal žiadny liek, v prípade potreby pridajte ďalších 5 ml (1 čajovú lyžičku) vody alebo rovnakého nápoja (mlieko, pomarančový džús) alebo jablkového pyré, zamiešajte a okamžite vypite.

Pacient musí užiť dávku lieku okamžite. Ak sa neužije okamžite, zmes sa má zlikvidovať a má sa pripraviť nová dávka lieku.

### 4.3 Kontraindikácie

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

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

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Virologické zlyhanie a vývoj rezistencie

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

V zlúčenej analýze účinnosti zo skúšaní fázy 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE) u dospelých v priebehu 96 týždňov bolo u pacientov liečených rilpivirínom s úvodnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml väčšie riziko virologického zlyhania (18,2 % s rilpivirínom oproti 7,9 % s efavirenzom) v porovnaní s pacientmi s úvodnou vírusovou záťažou ≤ 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml (5,7 % s rilpivirínom oproti 3,6 % s efavirenzom). Väčšie riziko virologického zlyhania u pacientov v ramene s rilpivirínom bolo pozorované v prvých 48 týždňoch týchto skúšaní (pozri časť 5.1). Pacienti s úvodnou vírusovou záťažou > 100 000 HIV-1 RNA kópií/ml, u ktorých sa vyskytlo virologické zlyhanie, vykazovali vyššiu mieru z liečby vyplývajúcej rezistencie na skupinu nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NNRTI). Rezistencia súvisiaca s lamivudínom/emtricitabínom sa rozvinula viac u pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu na rilpiviríne, ako u tých, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu na efavirenze (pozri časť 5.1).

Zistenia u dospievajúcich a pediatrických pacientov v štúdiu TMC278-C213 boli vo všeobecnosti v súlade s týmito údajmi. V štúdiu TMC278HTX2002 sa nepozorovali žiadne virologické zlyhanie (pre podrobnejšie informácie pozri časť 5.1).

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

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

#### Kardiovaskulárny systém

Pri supratherapeutických dávkach (75 a 300 mg jedenkrát denne) sa rilpivirín spájal s predĺžením QTc intervalu na elektrokardiograme (EKG) (pozri časti 4.5, 4.8 a 5.2). EDURANT užívaný v odporúčanej

dávke 25 mg jedenkrát denne nie je spojený s klinicky významným účinkom na QTc. EDURANT sa má užívať opatrne, keď sa užíva spolu s liekmi so známym rizikom *torsade de pointes*.

#### Syndróm reaktivácie imunitného systému

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

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

#### Gravidita

EDURANT sa má používať počas gravidity len vtedy, ak potenciálny prínos prevyšuje potenciálne riziko. Nižšie expozície rilpivirínu počas gravidity boli pozorované pri podávaní rilpivirínu v dávke 25 mg jedenkrát denne. V štúdiách fázy 3 bola nižšia expozícia rilpivirínu podobná expozícii pozorovanej v gravidite spojená so zvýšeným rizikom virologického zlyhania, preto sa má dôkladne sledovať vírusová záťaž (pozri časti 4.6, 5.1 a 5.2). Alternatívne sa môže zvážiť prechod na iný ART režim.

#### Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku EDURANT

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu rilpivirínu

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

#### Lieky, ktoré sú ovplyvnené užívaním rilpivirínu

Nie je pravdepodobné, že by rilpivirín podávaný v odporúčanej dávke mal klinicky relevantný účinok na expozíciu liekov metabolizovaných prostredníctvom enzýmov CYP.

Rilpivirín v podmienkach *in vitro* inhibuje P-glykoproteín ( $IC_{50}$  je 9,2  $\mu$ M). V klinickej štúdii rilpivirín výrazne neovplyvnil farmakokinetiku digoxínu. Nemožno však úplne vylúčiť, že rilpivirín môže zvýšiť expozíciu iným liekom transportovaným P-glykoproteínom, ktoré sú citlivejšie na inhibíciu P-gp v čreve, napr. dabigatran etexilát.

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

Známe a teoretické interakcie s vybranými antiretrovírusovými a neantiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke 2.

#### Tabuľka interakcií

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Interakcie medzi rilpivirínom a súčasne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 2 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bezo zmeny ako „↔“, neaplikovateľné ako „NA“, interval spoľahlivosti ako „IS“).

**Tabuľka 2: INTERAKCIE A ODPORÚČANÉ DÁVKOVANIE INÝCH LIEKOV**

| Lieky podľa terapeutických oblastí                                                                              | Interakcia<br>Priemerná geometrická zmena (%)                                                                                                                                                                                | Odporúčania ohľadne súbežného podávania liekov                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIINFECTIVA</b>                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                            |
| <b>Antiretrovírusové lieky</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                            |
| <i>HIV NRTI/N[<i>t</i>]/RTI</i>                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                            |
| Didanozín* <sup>#</sup><br>400 mg jedenkrát denne                                                               | didanozín AUC ↑ 12 %<br>didanozín C <sub>min</sub> NA<br>didanozín C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirín AUC ↔<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↔<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↔                                                  | Nie je potrebná úprava dávkovania. Didanozín sa má podávať najmenej dve hodiny pred užitím rilpivirínu alebo najmenej štyri hodiny po jeho užití.          |
| Tenofovir-disoproxil* <sup>#</sup><br>245 mg jedenkrát denne                                                    | tenofovir AUC ↑ 23 %<br>tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 24 %<br>tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 19 %<br>rilpivirín AUC ↔<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↔<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↔                                         | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                         |
| Iné NRTI<br>(abakavir, emtricitabín, lamivudín, stavudín a zidovudín)                                           | Neskúmali sa. Neočakávajú sa klinicky relevantné liekové interakcie.                                                                                                                                                         | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                         |
| <i>HIV NNRTI</i>                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                            |
| NNRTI<br>(delavirdín, efavirenz, etravirín, nevirapín)                                                          | Neskúmali sa.                                                                                                                                                                                                                | Neodporúča sa podávať rilpivirín súčasne s inými NNRTI.                                                                                                    |
| <i>HIV PI – pri súbežnom podávaní s nízkou dávkou ritonaviru</i>                                                |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                            |
| Darunavir/ritonavir* <sup>#</sup><br>800/100 mg jedenkrát denne                                                 | darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11 %<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirín AUC ↑ 130 %<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↑ 178 %<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↑ 79 %<br><br>(inhibícia enzýmov CYP3A) | Súčasné podávanie rilpivirínu s PI posilnenými ritonavírom vyvoláva zvýšenie plazmatickej koncentrácie rilpivirínu, ale nie je potrebná úprava dávkovania. |
| Lopinavir/ritonavir<br>(mäkká gélová kapsula)* <sup>#</sup><br>400/100 mg dvakrát denne                         | lopinavir AUC ↔<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↓ 11 %<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirín AUC ↑ 52 %<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↑ 74 %<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↑ 29 %<br><br>(inhibícia enzýmov CYP3A)   |                                                                                                                                                            |
| Iné posilnené PI<br>(atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir) | Neskúmali sa.                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                            |

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HIV PI – bez súčasného podávania nízkej dávky ritonaviru</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                |
| Neposilnené PI<br>(atazanavir,<br>fosamprenavir,<br>indinavir, nelfinavir) | Neskúmali sa. Očakáva sa zvýšená<br>expozícia rilpivirínu.<br><br>(inhibícia enzýmov CYP3A)                                                                                                                                                                                                                                | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                                                             |
| <b>Antagonisty CCR5</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                |
| Maravirok                                                                  | Neskúmal sa. Neočakávajú sa<br>klinicky relevantné liekové<br>interakcie.                                                                                                                                                                                                                                                  | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                                                             |
| <b>HIV inhibitory prenosu reťazcov integrázou</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                |
| Raltegravir*                                                               | raltegravir AUC ↑ 9 %<br>raltegravir C <sub>min</sub> ↑ 27 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 10 %<br>rilpivirín AUC ↔<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↔<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                  | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                                                             |
| <b>Iné antivírusové lieky</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                |
| Ribavirín                                                                  | Neskúmal sa. Neočakávajú sa<br>klinicky relevantné liekové<br>interakcie.                                                                                                                                                                                                                                                  | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                                                             |
| Simeprevir*                                                                | simeprevir AUC ↔<br>simeprevir C <sub>min</sub> ↔<br>simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 10 %<br>rilpivirín AUC ↔<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↑ 25 %<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                         | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                                                             |
| <b>INÉ LIEKY</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                |
| <b>ANTI KONVULZÍVA</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                |
| Karbamazepín<br>Oxkarbazepín<br>Fenobarbital<br>Fenytoín                   | Neskúmali sa. Očakáva sa<br>významné zníženie plazmatických<br>koncentrácií rilpivirínu.<br><br>(indukcia enzýmov CYP3A)                                                                                                                                                                                                   | Rilpivirín sa nesmie používať<br>v kombinácii s týmito<br>antikongulzívami, pretože súčasné<br>podávanie môže mať za následok stratu<br>terapeutického účinku rilpivirínu (pozri<br>časť 4.3). |
| <b>AZOLOVÉ ANTIMYKOTIKÁ</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                |
| Ketokonazol* <sup>#</sup><br>400 mg jedenkrát denne                        | ketokonazol AUC ↓ 24 %<br>ketokonazol C <sub>min</sub> ↓ 66 %<br>ketokonazol C <sub>max</sub> ↔<br><br>(indukcia CYP3A z dôvodu použitia<br>vysokiej dávky rilpivirínu v štúdií)<br><br>rilpivirín AUC ↑ 49 %<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↑ 76 %<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↑ 30 %<br><br>(inhibícia enzýmov CYP3A) | Pri odporúčaných dávkach jedenkrát<br>denne nie je potrebná úprava<br>dávkovania pri súčasnom podaní<br>rilpivirínu s ketokonazolom.                                                           |
| Flukonazol<br>Itrakonazol<br>Posakonazol<br>Vorikonazol                    | Neskúmali sa. Súčasné podávanie<br>lieku EDURANT s azolovými<br>antimykotikami môže vyvolať<br>zvýšenie plazmatickej koncentrácie<br>rilpivirínu.<br><br>(inhibícia enzýmov CYP3A)                                                                                                                                         | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                                                             |

| LIEČIVÁ PROTI MYKOBAKTÉRIÁM                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rifampicín*#<br>600 mg jedenkrát denne                                      | rifampicín AUC ↔<br>rifampicín C <sub>min</sub> ↔ NA<br>rifampicín C <sub>max</sub> ↔<br>25-desacetyl-rifampicín AUC ↓ 9 %<br>25-desacetyl-rifampicín C <sub>min</sub> NA<br>25-desacetyl-rifampicín C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirín AUC ↓ 80 %<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↓ 89 %<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↓ 69 %<br><br>(indukcia enzýmov CYP3A) | Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s rifampicínom, pretože súčasné podávanie by pravdepodobne malo za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).                                                                                                                                                                                          |
| Rifapentín                                                                  | Neskúmali sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.<br><br>(indukcia enzýmov CYP3A)                                                                                                                                                                                                                                           | Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s rifampicínom, pretože súčasné podávanie by pravdepodobne malo za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).                                                                                                                                                                                          |
| MAKROLIDOVÉ ANTIBIOTIKÁ                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Klaritromycín<br>Erytromycín                                                | Neskúmali sa. Očakáva sa zvýšená expozícia rilpivirínu.<br><br>(inhibícia enzýmov CYP3A)                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kde je to možné, je potrebné zvážiť alternatívne možnosti, napríklad azitromycín.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| GLUKOKORTIKOIDY                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Dexametazón<br>(podávaný systémovo, s výnimkou použitia jednorazovej dávky) | Neskúmal sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu závislé od dávky.<br><br>(indukcia enzýmov CYP3A)                                                                                                                                                                                                                           | Rilpivirín sa nemá používať v kombinácii so systémovo podávaným dexametazónom (s výnimkou jednorazovej dávky), pretože súčasné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3). Je potrebné zvážiť alternatívne možnosti, najmä pri dlhodobom podávaní.                                                                           |
| INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Omeprazol*#<br>20 mg jedenkrát denne                                        | omeprazol AUC ↓ 14 %<br>omeprazol C <sub>min</sub> NA<br>omeprazol C <sub>max</sub> ↓ 14 %<br>rilpivirín AUC ↓ 40 %<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↓ 33 %<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↓ 40 %<br><br>(znížená absorpcia z dôvodu zvýšenia gastrického pH)                                                                                                  | Rilpivirín sa nesmie používať v kombinácii s inhibítormi protónovej pumpy, pretože súčasné podávanie bude mať pravdepodobne za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).                                                                                                                                                                         |
| Lanzoprazol<br>Rabeprazol<br>Pantoprazol<br>Ezomeprazol                     | Neskúmali sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.<br><br>(znížená absorpcia z dôvodu zvýšenia gastrického pH)                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ANTAGONISTY H <sub>2</sub> RECEPTORA                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Famotidín*#<br>40 mg jednorazová dávka užitá 12 hodín pred rilpivirínom     | rilpivirín AUC ↓ 9 %<br>rilpivirín C <sub>min</sub> NA<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kombináciu rilpivirínu s antagonistami H <sub>2</sub> -receptora treba používať obzvlášť opatrne. Majú sa použiť iba antagonisti H <sub>2</sub> receptora, ktoré možno dávkovať jedenkrát denne.<br>Má sa použiť prísny dávkovací režim, t. j. antagonista H <sub>2</sub> receptora sa má užiť najmenej 12 hodín pred užitím alebo najmenej 4 hodiny po užití rilpivirínu. |
| Famotidín*#<br>40 mg jednorazová dávka užitá 2 hodiny pred rilpivirínom     | rilpivirín AUC ↓ 76 %<br>rilpivirín C <sub>min</sub> NA<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↓ 85 %<br><br>(znížená absorpcia z dôvodu zvýšenia gastrického pH)                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Famotidín <sup>##</sup><br>40 mg jednorazová dávka užitá 4 hodiny po rilpiviríne     | rilpivirín AUC ↑ 13 %<br>rilpivirín C <sub>min</sub> NA<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↑ 21 %                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                           |
| Cimetidín<br>Nizatidín<br>Ranitidín                                                  | Neskúmali sa.<br><br>(znížená absorpcia z dôvodu zvýšenia gastrického pH)                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>ANTACIDÁ</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
| Antacidá (napr. hydroxid hlinitý alebo hydroxid horečnatý, uhličitán vápenatý)       | Neskúmali sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.<br><br>(znížená absorpcia z dôvodu zvýšenia gastrického pH)                                                                                                                                                                            | Kombináciu rilpivirínu s antacidami treba používať obzvlášť opatrne. Antacidá sa majú podávať buď najmenej 2 hodiny pred užitím rilpivirínu, alebo najmenej 4 hodiny po jeho užití.                                       |
| <b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
| Metadón*<br>60 – 100 mg jedenkrát denne, individuálna dávka                          | R(-) metadón AUC ↓ 16 %<br>R(-) metadón C <sub>min</sub> ↓ 22 %<br>R(-) metadón C <sub>max</sub> ↓ 14 %<br>rilpivirín AUC ↔*<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↔*<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↔*<br>* na základe kontrol anamnézy                                                                                         | Na začiatku súčasného podávania metadónu s rilpivirínom nie je potrebná úprava dávkovania. Odporúča sa však klinické monitorovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby metadónom. |
| <b>ANTIARYTMIKÁ</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
| Digoxín*                                                                             | digoxín AUC ↔<br>digoxín C <sub>min</sub> NA<br>digoxín C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                                                                                        |
| <b>ANTIKOAGULANCIA</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
| Dabigatran etexilát                                                                  | Neskúmal sa. Nemožno vylúčiť riziko zvýšenia plazmatických koncentrácií dabigatranu<br><br>(inhibícia intestinálneho P gp)                                                                                                                                                                                                | Kombináciu rilpivirínu s dabigatran etexilátom treba používať opatrne.                                                                                                                                                    |
| <b>ANTIDIABETIKÁ</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
| Metformín*<br>850 mg jednorazová dávka                                               | metformín AUC ↔<br>metformín C <sub>min</sub> NA<br>metformín C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                          | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                                                                                        |
| <b>BYLINNÉ PRÍPRAVKY</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
| Ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                   | Neskúmal sa. Očakáva sa významné zníženie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.<br><br>(indukcia enzýmov CYP3A)                                                                                                                                                                                                         | Rilpivirín sa nesmie podávať v kombinácii s prípravkami, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný, pretože súčasné podávanie môže mať za následok stratu terapeutického účinku rilpivirínu (pozri časť 4.3).                     |
| <b>ANALGETIKÁ</b>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
| Paracetamol <sup>##</sup><br>500 mg jednorazová dávka                                | paracetamol AUC ↔<br>paracetamol C <sub>min</sub> NA<br>paracetamol C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirín AUC ↔<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↑ 26 %<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                         | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                                                                                        |
| <b>PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                           |
| Etinylestradiol*<br>0,035 mg jedenkrát denne<br>Noretindrón*<br>1 mg jedenkrát denne | etinylestradiol AUC ↔<br>etinylestradiol C <sub>min</sub> ↔<br>etinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 17 %<br>noretindrón AUC ↔<br>noretindrón C <sub>min</sub> ↔<br>noretindrón C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirín AUC ↔*<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↔*<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↔*<br>* na základe kontrol anamnézy | Nie je potrebná úprava dávkovania.                                                                                                                                                                                        |

| INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY                       |                                                                                                                                                                                              |                                    |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Atorvastatín* <sup>#</sup><br>40 mg jedenkrát denne | atorvastatín AUC ↔<br>atorvastatín C <sub>min</sub> ↓ 15 %<br>atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ 35 %<br>rilpivirín AUC ↔<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↔<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↓ 9 % | Nie je potrebná úprava dávkovania. |
| INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY TYPU 5 (PDE-5)           |                                                                                                                                                                                              |                                    |
| Sildenafil* <sup>#</sup><br>50 mg jednorazová dávka | sildenafil AUC ↔<br>sildenafil C <sub>min</sub> NA<br>sildenafil C <sub>max</sub> ↔<br>rilpivirín AUC ↔<br>rilpivirín C <sub>min</sub> ↔<br>rilpivirín C <sub>max</sub> ↔                    | Nie je potrebná úprava dávkovania. |
| Vardenafil<br>Tadalafil                             | Neskúmali sa.                                                                                                                                                                                | Nie je potrebná úprava dávkovania. |

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

<sup>#</sup> Táto interakčná štúdia sa uskutočnila s vyššou dávkou, než je odporúčaná dávka pre rilpivirín, a hodnotila maximálny účinok na súbežne podávaný liek. Odporúčanie ohľadom dávkovania platí pre odporúčanú dávku rilpivirínu jedenkrát denne.

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

### Lieky, ktoré predlžujú QT interval

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

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

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

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

Ak je to potrebné, môže sa zvažovať použitie rilpivirínu počas tehotenstva.

### Dojčenie

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

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

### Fertilita

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

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

EDURANT nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak u niektorých pacientov užívajúcich EDURANT bola hlásená únava, závrat

a somnolencia a to sa má zväžiť pri hodnotení schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

##### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

NÚ, ktoré boli hlásené u dospelých pacientov liečených rilpivirínom, sú zhrnuté v tabuľke 3. NÚ sú vymenované podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Skupiny frekvencií sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú NÚ usporiadané v poradí klesajúcej frekvencie.

**Tabuľka 3: Nežiaduce účinky hlásené u dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 a liečených rilpivirínom, ktorí predtým neabsolvovali antiretrovirovú liečbu (zlúčené údaje z analýzy 96 týždňov klinických skúšaní fázy 3 ECHO a THRIVE), N = 686**

| Trieda orgánových systémov (SOC)    | Kategória frekvencie | NÚ (Rilpivirín + BR)                                                                    |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | časté                | znížený počet bielych krviniek<br>znížený hemoglobín<br>znížený počet krvných doštičiek |
| Poruchy imunitného systému          | menej časté          | syndróm reaktívacie imunitného systému                                                  |
| Poruchy metabolizmu a výživy        | veľmi časté          | zvýšený celkový cholesterol (nalačno)<br>zvýšený LDL-cholesterol (nalačno)              |
|                                     | časté                | znížená chuť do jedla<br>zvýšené triglyceridy (nalačno)                                 |
| Psychické poruchy                   | veľmi časté          | nespavosť                                                                               |
|                                     | časté                | abnormálne sny<br>depresia<br>poruchy spánku<br>depresívna nálada                       |
| Poruchy nervového systému           | veľmi časté          | bolesť hlavy<br>závrat                                                                  |
|                                     | časté                | ospalosť                                                                                |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | veľmi časté          | nevoľnosť<br>zvýšená pankreatická amyláza                                               |

|                                            |             |                                                                                     |
|--------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | časté       | bolesť brucha<br>vracanie<br>zvýšená lipáza<br>zažívacie ťažkosti<br>sucho v ústach |
| Poruchy pečene a žlčových ciest            | veľmi časté | zvýšené hodnoty transamináz                                                         |
|                                            | časté       | zvýšená hladina bilirubínu                                                          |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva          | časté       | vyrážka                                                                             |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | časté       | únava                                                                               |

BR = základný režim (z angl. background regimen)

N = počet pacientov

#### *Abnormálne hodnoty výsledkov laboratórnych vyšetrení*

V skupine s rilpivirínom bola v analýze skúšaní fázy 3 ECHO a THRIVE v 96. týždni priemerná zmena oproti východiskovým hodnotám celkového cholesterolu (nalačno) 5 mg/dl, HDL-cholesterolu (nalačno) 4 mg/dl, LDL-cholesterolu (nalačno) 1 mg/dl a triglyceridov (nalačno) -7 mg/dl.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Syndróm reaktivácie imunitného systému*

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

#### Pediatrická populácia (vo veku 12 až menej ako 18 rokov)

##### *TMC278-C213 Kohorta 1*

Zhodnotenie bezpečnosti vychádza z analýzy údajov zo 48. týždňa jednoramennej otvorenej štúdie fázy 2 TMC278-C213 Kohorta 1, v ktorej 36 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby a s hmotnosťou najmenej 32 kg dostávalo rilpivirín (25 mg jedenkrát denne) v kombinácii ďalšími antivirotikami (pozri časť 5.1). Medián trvania expozície bol u pacientov 63,5 týždňa. Žiaden z pacientov neprerušil liečbu z dôvodu NÚ. Neboli zistené žiadne nové NÚ v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované u dospelých.

Väčšina NÚ bola 1. alebo 2. stupňa. Najčastejšie NÚ hlásené v štúdiu TMC278-C213 Kohorta 1 (všetky stupne, frekvencia vyššia alebo rovnajúca sa 10 %) boli bolesť hlavy (19,4 %), depresia (19,4 %), somnolencia (13,9 %) a nauzea (11,1 %). Neboli hlásené žiadne abnormality laboratórnych výsledkov 3. – 4. stupňa pre AST/ALT ani NÚ zvýšenie transaminázy 3. – 4. stupňa.

V analýze z 240. týždňa štúdie TMC278-C213 Kohorta 1 u dospelých sa neobjavili žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti.

#### Pediatrická populácia (vo veku 2 až menej ako 12 rokov)

##### *TMC278-C213 Kohorta 2*

Kohorta 2 jednoramennej otvorenej štúdie fázy 2 TMC278-C213 bola určená na vyhodnotenie bezpečnosti rilpivirínu v dávkach 12,5, 15 a 25 mg jedenkrát denne upravených podľa hmotnosti u pacientov infikovaných HIV-1 (vo veku 6 až menej ako 12 rokov a s hmotnosťou najmenej 17 kg) bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby (pozri časť 5.1). Medián trvania expozície pacientov v analýze vykonanej v 48. týždni (vrátane predĺženia po 48. týždni) bol 69,5 (rozsah 35 až 218) týždňa.

Všetky NÚ boli mierne alebo stredne závažné. NÚ hlásené minimálne u 2 účastníkov, bez ohľadu na závažnosť, boli: znížená chuť do jedla (3/18, 16,7 %), vracanie (2/18, 11,1 %), zvýšená ALT (2/18, 11,1 %), zvýšená AST (2/18, 11,1 %) a vyrážka (2/18, 11,1 %). Žiaden z pacientov neprerušil liečbu z dôvodu NÚ. Neboli zistené žiadne nové NÚ v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované u dospelých.

#### *TMC278HTX2002*

Jednoramenná otvorená štúdia fázy 2 TMC278HTX2002 bola určená na hodnotenie bezpečnosti rilpivirínu v dávkach 12,5, 15 a 25 mg jedenkrát denne upravených podľa hmotnosti u virologicky suprimovaných pacientov infikovaných HIV-1 (vo veku 2 až menej ako 12 rokov a s hmotnosťou najmenej 10 kg) (pozri časť 5.1). Medián trvania expozície pacientov v analýze vykonanej v 48. týždni bol 48,4 (rozsah 47 až 52) týždňa.

Všetky NÚ boli mierne alebo stredne závažné. NÚ hlásené minimálne u 2 účastníkov, bez ohľadu na závažnosť, boli: vracanie (4/26, 15,4 %), bolesť brucha (3/26, 11,5 %), nevoľnosť (2/26, 7,7 %), zvýšená ALT (3/26, 11,5 %), zvýšená AST (2/26, 7,7 %) a znížená chuť do jedla (2/26, 7,7 %). Žiaden z pacientov neprerušil liečbu z dôvodu NÚ. Neboli zistené žiadne nové NÚ v porovnaní s tými, ktoré boli pozorované u dospelých.

Bezpečnosť a účinnosť rilpivirínu u detí mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej ako 14 kg neboli stanovené.

#### Iné osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy, ATC kód: J05AG05.

## Mechanizmus účinku

Rilpivirín je diarylpyrimidínový NNRTI vírusu HIV-1. Pôsobenie rilpivirínu je sprostredkované nekompetitívnou inhibíciou reverznej transkriptázy (RT) HIV-1. Rilpivirín neinhibuje ľudské bunkové DNA polymerázy  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$ .

## Antivírusová aktivita *in vitro*

Rilpivirín vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom divokého typu vírusu HIV-1 v akútne infikovaných líniiach T-buniek so strednou hodnotou  $EC_{50}$  pre HIV1/IIIB 0,73 nM (0,27 ng/ml). Aj keď rilpivirín vykazuje obmedzenú aktivitu *in vitro* proti vírusu HIV-2 s hodnotami  $EC_{50}$  v rozmedzí 2 510 až 10 830 nM (920 až 3 970 ng/ml), liečba infekcie HIV-2 rilpivirínom sa pri absencii klinických údajov neodporúča.

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

## Rezistencia

### *V bunkovej kultúre*

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

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

### *U dospelých pacientov bez predchádzajúcej liečby*

Na analýzu rezistencie bola použitá širšia definícia virologického zlyhania ako v primárnej analýze účinnosti. V zlúčenej analýze rezistencie z klinických skúšaní fázy 3 v 48. týždni v 62 prípadoch virologických zlyhaní (z celkového počtu 72) v ramene s rilpivirínom sa uvádzali údaje o rezistencii na začiatku liečby aj v čase zlyhania. V tejto analýze mutácie súvisiace s rezistenciou (RAM) spojené s rezistenciou voči NNRTI, ktoré sa rozvinuli aspoň u 2 virologických zlyhaní na rilpivirín, boli: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y a F227C. V týchto skúšaníach prítomnosť mutácií V90I a V189I na začiatku nemala vplyv na odpoveď. V priebehu liečby rilpivirínom sa najčastejšie objavovala substitúcia E138K, zvyčajne v kombinácii so substitúciou M184I. V analýze v 48. týždni malo 31 zo 62 virologických zlyhaní na rilpivirín sprievodné mutácie súvisiace s rezistenciou na NNRTI a NRTI; 17 z týchto 31 malo kombináciu E138K a M184I. Najčastejšie mutácie boli v analýze 48. týždňa a 96. týždňa rovnaké.

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

### *U pediatrických pacientov vo veku 12 až menej ako 18 rokov bez predchádzajúcej liečby*

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

#### *U pediatrických pacientov vo veku 6 až menej ako 12 rokov bez predchádzajúcej liečby*

V záverečnej analýze rezistencie štúdie TMC278-C213 Kohorta 2 sa RAM na rilpivirín pozorovali u 83,3 % (5/6) osôb s genotypovými údajmi po začiatku liečby; z nich 2/6 sa vyskytli počas prvých 48 týždňov a 4 osoby s RAM na rilpivirín mali aj najmenej 1 liečebnú NRTI RAM v poslednom časovom bode po začiatku liečby s genotypovými údajmi.

#### *U virologicky suprimovaných pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 12 rokov*

V štúdiu TMC278HTX2002 sa u žiadneho pacienta nevyskytlo virologické zlyhanie a nepozorovala sa žiadna rezistencia vyvolaná liečbou.

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

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

#### Skrížená rezistencia

##### *Miestne ciele mutácie vírusu rezistentné voči NNRTI*

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

##### *Rekombinantné klinické izoláty*

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

##### *Dospelí pacienti infikovaní vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej liečby*

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

#### Vplyv na elektrokardiogram

Vplyv rilpivirínu v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne na interval QTcF sa hodnotil v randomizovanej, placebom aj aktívne (moxifloxacinom v dávke 400 mg jedenkrát denne) kontrolovanej skríženej štúdiu s účasťou 60 zdravých dospelých, pričom sa vykonalo 13 meraní počas 24 hodín v rovnovážnom stave. EDURANT užívaný v odporúčanej dávke 25 mg jedenkrát denne nie je spojený s klinicky významným účinkom na QTc.

Keď sa skúmali supratherapeutické dávky 75 mg jedenkrát denne a 300 mg jedenkrát denne rilpivirínu podávané zdravým dospelým, maximálne priemerné časovo zhodné (horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti) rozdiely v intervale QTcF oproti placebo po korekcii základu boli 10,7 (15,3) resp. 23,3 (28,4) ms. Podávanie rilpivirínu v rovnovážnom stave v dávke 75 mg jedenkrát denne a 300 mg

jedenkrát denne malo za následok priemernú hodnotu  $C_{max}$  približne 2,6-násobne resp. 6,7-násobne vyššiu, než je priemerná rovnovážna hodnota  $C_{max}$  pozorovaná pri odporúčanej dávke rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Dospelá populácia

##### *Dospelí pacienti bez predchádzajúcej liečby*

Dôkaz účinnosti rilpivirínu spočíva na analýze údajov z 96 týždňov z 2 randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 TMC278-C209 (ECHO) a TMC278-C215 (THRIVE). Tieto skúšania mali rovnaký dizajn, výnimkou bol len základný režim liečby (BR, z angl. background regimen). V analýze účinnosti v 96. týždni sa hodnotila miera virologickej odpovede [potvrdená nedetegovateľná vírusová záťaž (< 50 HIV1 RNA kópií/ml)] u pacientov dostávajúcich rilpivirín v dávke 25 mg jedenkrát denne popri BR v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali efavirenz v dávke 600 mg jedenkrát denne popri BR. Podobná účinnosť rilpivirínu sa pozorovala v každom klinickom skúšaní, čo dokazuje jeho neinferioritu oproti efavirenzu.

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

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

V zlúčenej analýze klinických skúšaní ECHO a THRIVE boli demografické a východiskové charakteristiky vyvážené medzi ramenom liečby rilpivirínom a ramenom s efavirenzom. Tabuľka 4 uvádza vybrané základné charakteristiky ochorenia u pacientov v ramene s rilpivirínom a v ramene s efavirenzom.

**Tabuľka 4: Východiskové charakteristiky ochorenia u dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby v klinických skúšaniach ECHO a THRIVE (zlúčená analýza)**

|                                                                                      | <b>Zlúčené údaje z klinických skúšaní ECHO a THRIVE</b> |                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                      | <b>Rilpivirín + BR<br/>N = 686</b>                      | <b>Efavirenz + BR<br/>N = 682</b> |
| <b>Východiskové charakteristiky ochorenia</b>                                        |                                                         |                                   |
| Medián východiskovej plazmatickej hladiny HIV-1 RNA (rozsah), $\log_{10}$ kópií/ml   | 5,0<br>(2-7)                                            | 5,0<br>(3-7)                      |
| Medián východiskového počtu buniek CD4 <sup>+</sup> (rozsah), $\times 10^6$ buniek/l | 249<br>(1-888)                                          | 260<br>(1-1 137)                  |
| Percentuálny podiel subjektov:<br>so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B/C       | 7,3 %                                                   | 9,5 %                             |
| Percentuálny podiel pacientov s nasledujúcimi základnými režimami:                   |                                                         |                                   |
| tenofovir-disoproxilfumarát plus emtricitabín                                        | 80,2 %                                                  | 80,1 %                            |
| zidovudín plus lamivudín                                                             | 14,7 %                                                  | 15,1 %                            |
| abakavir plus lamivudín                                                              | 5,1 %                                                   | 4,8 %                             |

BR = základný režim (z angl. background regimen)

Nižšie uvedená tabuľka 5 zachytáva výsledky analýzy účinnosti v 48. týždni a v 96. týždni u pacientov liečených rilpivirínom a u pacientov liečených efavirenzom zo zlúčených údajov klinických skúšaní ECHO a THRIVE. Miera odpovede (potvrdená nedetegovateľná vírusová záťaž < 50 HIV-1 RNA kópií/ml) v 96. týždni bola v ramene s rilpivirínom a v ramene s efavirenzom porovnateľná. V 96. týždni bola incidencia virologického zlyhania vyššia v ramene s rilpivirínom ako v ramene s efavirenzom, väčšina virologických zlyhaní sa však vyskytla v prvých 48 týždňoch liečby. Ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov boli v 96. týždni vyššie v ramene s efavirenzom ako v ramene s rilpivirínom. Väčšina z týchto ukončení liečby sa vyskytla v prvých 48 týždňoch liečby.

**Tabuľka 5: Virologický výsledok u dospelých pacientov v klinických skúšaniach ECHO a THRIVE (zlúčené údaje analýzy v 48. týždni (primárna) a v 96. týždni; ITT TLOVR\*)**

|                                                                                 | <i>Výsledok analýzy v 48 týždni</i>    |                                       |                                                         | <i>Výsledok analýzy v 96. týždni</i>   |                                       |                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                                 | <b>Rilpivirín<br/>+ BR<br/>N = 686</b> | <b>Efavirenz<br/>+ BR<br/>N = 682</b> | <b>Pozorovaný<br/>rozdiel<br/>(95 % IS)<sup>±</sup></b> | <b>Rilpivirín<br/>+ BR<br/>N = 686</b> | <b>Efavirenz<br/>+ BR<br/>N = 682</b> | <b>Pozorovaný<br/>rozdiel<br/>(95 % IS)<sup>±</sup></b> |
| Odpoveď (potvrdených < 50 HIV-1 RNA kópií/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 odpovede                                                                    |                                        |                                       |                                                         |                                        |                                       |                                                         |
| Virologické zlyhanie <sup>†</sup>                                               |                                        |                                       |                                                         |                                        |                                       |                                                         |
| Celkové                                                                         | 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                                                      |
| Úmrtie                                                                          | 0,1 %<br>(1/686)                       | 0,4 %<br>(3/682)                      | ND                                                      | 0,1 %<br>(1/686)                       | 0,9 %<br>(6/682)                      | ND                                                      |
| Prerušenie z dôvodu nežiaduceho účinku (NÚ)                                     | 2,0 %<br>(14/686)                      | 6,7 %<br>(46/682)                     | ND                                                      | 3,8 %<br>(26/682)                      | 7,6 %<br>(52/682)                     | ND                                                      |
| Prerušenie z dôvodu iného ako NÚ <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><i>Odpoveď podľa podkategórií</i></b>                                        |                                        |                                       |                                                         |                                        |                                       |                                                         |
| <b><i>Podľa základného NRTI</i></b>                                             |                                        |                                       |                                                         |                                        |                                       |                                                         |
| Tenofovir/emtricitabín                                                          | 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)                                   |
| Zidovudín/lamivudín                                                             | 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/lamivudín                                                              | 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><i>Podľa východiskovej vírusovej záťaže (kópií/ml)</i></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><i>Podľa východiskového počtu CD4 buniek (× 10<sup>6</sup> buniek/l)</i></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 = základný režim (z angl. background regimen); IS = interval spoľahlivosti; N = počet subjektov v liečebnej skupine; ND = nestanovené (z angl. not determined).

\* Čas s úmyslom liečiť do času straty virologickej odpovede.

± Na základe normálnej aproximácie.

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

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

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

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

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

Výsledky rezistencie u pacientov s virologickým zlyhaním definovaným v protokole a s párovanými genotypmi (východiskový stav a zlyhanie) zo zlúčenej analýzy rezistencie v 96. týždni, sú uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Výsledky rezistencie podľa použitého základného režimu NRTI (zlúčené údaje zo skúšaní ECHO a THRIVE v analýze rezistencie v 96. týždni)**

|                                                                  | tenofovir/<br>emtricitabín | zidovudín/<br>lamivudín | abakavir/<br>lamivudín | Spolu*       |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|
| <b>Liečenie rilpivirínom</b>                                     |                            |                         |                        |              |
| Rezistencia <sup>#</sup> na<br>emtricitabín/lamivudín<br>% (n/N) | 6,9 (38/550)               | 3,0 (3/101)             | 8,6 (3/35)             | 6,4 (44/686) |
| Rezistencia na rilpivirín<br>% (n/N)                             | 6,5 (36/550)               | 3,0 (3/101)             | 8,6 (3/35)             | 6,1 (42/686) |
| <b>Liečenie efavirenzom</b>                                      |                            |                         |                        |              |
| Rezistencia na<br>emtricitabín/lamivudín<br>% (n/N)              | 1,1 (6/546)                | 1,9 (2/103)             | 3,0 (1/33)             | 1,3 (9/682)  |
| Rezistencia na efavirenz<br>% (n/N)                              | 2,4 (13/546)               | 2,9 (3/103)             | 3,0 (1/33)             | 2,5 (17/682) |

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

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

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

TMC278 C204 bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná klinická štúdia fázy 2b s účasťou dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Pozostávala z dvoch častí: úvodná, čiastočne zaslepená časť bola zameraná na stanovenie dávky [zaslepené dávky (rilpivirínu)] a trvala 96 týždňov, po nej nasledovala dlhodobá, otvorená časť. V otvorenej časti klinickej štúdie pacienti pôvodne randomizovaní na jednu z troch dávok rilpivirínu boli všetci liečení rilpivirínom v dávke 25 mg jedenkrát denne pridanej k BR po tom, ako bola zvolená dávka pre štúdie fázy 3. Pacienti v kontrolnom ramene dostávali efavirenz v dávke 600 mg jedenkrát denne popri BR v oboch častiach štúdie. BR pozostával z dvoch N(t)RTI vybraných skúšajúcim lekárom: zidovudín plus lamivudín alebo tenofovir-disoproxilfumarát plus emtricitabín.

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

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

Spomedzi pacientov, ktorí odpovedali na liečbu v 96. týždni, sa u 74 % pacientov užívajúcich rilpivirín udržala nedetegovateľná vírusová záťaž (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml) v 240. týždni v porovnaní s 81 % pacientov užívajúcich efavirenz. V analýzach z 240. týždňa sa neobjavili žiadne nové obavy týkajúce sa bezpečnosti.

### Pediatrická populácia

*U pediatrických pacientov vo veku 12 až menej ako 18 rokov bez predchádzajúcej liečby*  
Farmakokinetika, bezpečnosť, tolerovateľnosť a účinnosť rilpivirínu 25 mg jedenkrát denne v kombinácii so základným režimom zvoleným skúšajúcim, ktorý obsahoval dva NRTI, bola hodnotená v jednoramennej otvorenej štúdií fázy 2 TMC278-C213 Kohorta 1 s účasťou dospievajúcich pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby a s hmotnosťou najmenej 32 kg. Táto analýza zahŕňala 36 pacientov, ktorí dokončili najmenej 48 týždňov liečby alebo ukončili liečbu skôr.

Medián veku 36 pacientov bol 14,5 roka (rozsah: 12 až 17 rokov), 55,6 % bolo žien, 88,9 % černocho a 11,1 % Ázijcov. Medián východiskovej plazmatickej hladiny HIV-1 RNA bol 4,8 log<sub>10</sub> kópií na ml a medián východiskového počtu buniek CD4+ bol  $414 \times 10^6$  buniek/l (rozsah: 25 až  $983 \times 10^6$  buniek/l).

Tabuľka 7 sumarizuje virologické výsledky v 48. a 240. týždni pre štúdiu TMC278-C213 Kohorta 1. Šesť pacientov ukončilo liečbu pre virologické zlyhanie do 48. týždňa a 3 pacienti ukončili liečbu po 48. týždni. Jeden pacient ukončil liečbu pre nežiaducu udalosť v 48. týždni a žiadny ďalší pacient neukončil pre nežiaduce udalosti v analýze z 240. týždňa.

**Tabuľka 7: Virologický výsledok u dospievajúcich pacientov v štúdií TMC278-C213 Cohort 1 – analýza v 48. a 240. týždni; ITT-TLOVR\***

|                                                            | <b>48. týždeň<br/>N = 36</b> | <b>240. týždeň<br/>N = 32</b> |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Odpoveď (potvrdených < 50 HIV-1 RNA kópií/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)               |
| Bez odpovede                                               |                              |                               |
| Virologické zlyhanie <sup>±</sup>                          |                              |                               |
| Spolu                                                      | 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)               |
| Nárast počtu buniek CD4+ (priemer)                         | $201,2 \times 10^6$ buniek/l | $113,6 \times 10^6$ buniek/l  |

N = počet pacientov v liečebnej skupine.

\* Čas s úmyslom liečiť do času straty virologickej odpovede.

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

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

#### *Pediatrickí pacienti vo veku 6 až menej ako 12 rokov bez predchádzajúcej liečby*

Farmakokinetika, bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť rilpivirínu v dávkach 12,5, 15 a 25 mg jedenkrát denne upravených podľa hmotnosti v kombinácii s BR vybraným skúšajúcim, ktorý obsahuje dva NRTI, sa hodnotila v štúdiu TMC278-C213 Kohorta 2, čo je jednoramenná otvorená štúdia fázy 2 u pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby vo veku 6 až menej ako 12 rokov a s hmotnosťou najmenej 17 kg. Analýza v 48. týždni zahŕňala 18 pacientov, 17 (94,4 %) pacientov dokončilo 48-týždňové obdobie liečby a 1 (5,6 %) pacient predčasne ukončil štúdiu z dôvodu dosiahnutia virologického cieľového ukazovateľa. Priemerný vek 18 pacientov bol 9,0 rokov (rozsah 6 až 11 rokov) a priemerná hmotnosť na začiatku liečby bola 25 kg (rozsah 17 až 51 kg). 88,9 % bolo černochoch a 38,9 % bolo žien. Medián východiskovej plazmatickej vírusovej záťaže bol 55 400 (rozsah 567 – 149 000) kópií/ml a medián absolútneho východiskového počtu CD4+ buniek bol  $432,5 \times 10^6$  buniek/l (rozsah  $12 - 2\,068 \times 10^6$  buniek/l).

Počet pacientov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni bol 13/18 (72,2 %), zatiaľ čo 3/18 (16,7 %) pacientov mali v 48. týždni HIV-1 RNA  $\geq 50$  kópií/ml. U dvoch subjektov chýbali údaje o vírusovej záťaži v 48. týždni, ale zostali v štúdiu. Vírusová záťaž týchto 2 účastníkov po 48. týždni bola < 50 kópií/ml. Medián zvýšenia CD4+ oproti východiskovej hodnote bol  $220 \times 10^6$  buniek/l (rozsah 520 až  $635 \times 10^6$  buniek/l) v 48. týždni.

#### *Virologicky suprimovaní pediatrickí pacienti (vo veku 2 až menej ako 12 rokov)*

Farmakokinetika, bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť rilpivirínu v dávkach 12,5, 15 a 25 mg jedenkrát denne upravených podľa hmotnosti v kombinácii s BR vybraným skúšajúcim sa hodnotila v štúdiu TMC278HTX2002, čo je jednoramenná otvorená štúdia fázy 2 u virologicky suprimovaných pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku 2 až menej ako 12 rokov a s hmotnosťou najmenej 10 kg. Všetci účastníci dokončili 48-týždňovú liečbu.

Priemerný vek 26 pacientov bol 9,9 roka, 61,5 % bolo mužského pohlavia, 50 % tvorili černosi, 26,9 % Ázijci a 23,1 % belosi. Medián východiskovej hmotnosti bol 28,1 kg (rozsah 16 až 60 kg). Východisková plazmatická vírusová záťaž HIV-1 bola nedetegovateľná (< 50 kópií/ml) u 25 (96,2 %) účastníkov a u 1 (3,8 %) účastníka bola východisková plazmatická vírusová záťaž  $\geq 50$  kópií/ml (125 kópií/ml). Medián absolútneho východiskového počtu CD4+ buniek bol  $881,5 \times 10^6$  buniek/l (rozsah  $458$  až  $1327 \times 10^6$  buniek/l).

Všetkých 26 pacientov liečených rilpivirínom (v kombinácii s BR) bolo v 48. týždni virologicky suprimovaných (plazmatická vírusová záťaž < 50 kópií/ml) v 48. týždni. Medián zmeny počtu CD4+ buniek oproti východiskovej hodnote bol  $-27,5 \times 10^6$  buniek/l (rozsah  $-275$  až  $279 \times 10^6$  buniek/l) v 48. týždni.

#### *Gravidita*

Rilpivirín v kombinácii so základným režimom sa hodnotil v klinickom skúšaní s účasťou 19 gravidných žien počas druhého a tretieho trimestra a po pôrode. Farmakokinetické údaje ukazujú, že celková expozícia (AUC) rilpivirínu ako súčasť antiretrovírusového režimu bola približne o 30 % nižšia počas gravidity v porovnaní so stavom po pôrode (6 – 12 týždňov). Virologická odpoveď bola vo všeobecnosti zachovaná počas celej štúdie: z 12 osôb, ktoré dokončili štúdiu, bolo 10 osôb na konci štúdie suprimovaných; u ďalších 2 osôb sa zvýšenie vírusovej záťaže pozorovalo až po pôrode, najmenej u 1 osoby v dôsledku podozrenia na suboptimálnu adherenciu. U žiadneho z 10 dojčiat narodených matkám, ktoré dokončili štúdiu a u ktorých bol k dispozícii stav HIV, nedošlo k prenosu vírusu z matky na dieťa. Rilpivirín bol dobre tolerovaný počas gravidity a po pôrode. V porovnaní so známym bezpečnostným profilom rilpivirínu u dospelých osôb infikovaných HIV-1 neboli zistené žiadne nové zistenia o bezpečnosti (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti rilpivirínu sa hodnotili u dospelých zdravých osôb a u virologicky suprimovaných pacientov infikovaných HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby vo veku

$\geq 6$  rokov a s hmotnosťou  $\geq 16$  kg. Expozícia rilpivirínu bola vo všeobecnosti nižšia u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 než u zdravých osôb.

### Absorpcia

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

### Vplyv potravy na absorpciu

Expozícia rilpivirínu bola približne o 40 % nižšia, keď sa EDURANT podal nalačno v porovnaní s užitím spolu s normálnym kalorickým jedlom (533 kcal) alebo s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tuku (928 kcal). Keď sa EDURANT užil len s výživným nápojom bohatým na proteíny, expozícia bola o 50 % nižšia než pri príjme spolu s jedlom. Pre optimálnu absorpciu je nutné, aby sa EDURANT užíval spolu s jedlom.

Podanie 2,5 mg tabliet rozptýlených vo vode nalačno alebo po konzumácii jogurtu viedlo k o 31 % a 28 % nižšej expozícii v porovnaní s podaním po normálnom kalorickom jedle (533 kcal). Užívanie lieku EDURANT nalačno alebo len s výživným nápojom alebo jogurtom môže mať za následok pokles plazmatickej koncentrácie rilpivirínu, čo by mohlo oslabiť terapeutický účinok lieku EDURANT (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

### Ďalšie informácie o osobitných skupinách populácie

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika rilpivirínu u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 18 rokov s hmotnosťou najmenej 16 kg infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej antiretrovirusovej liečby alebo s virologickou supresiou, ktorí dostávali odporúčaný dávkovací režim rilpivirínu podľa hmotnosti, bola porovnateľná alebo vyššia (t. j. AUC je o 39 % vyššia na základe farmakokinetického modelovania) ako u dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bez predchádzajúcej liečby.

Farmakokinetika rilpivirínu u pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov alebo s hmotnosťou menej ako 16 kg nebola u pacientov formálne hodnotená.

#### *Pohlavie*

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

### Rasa

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

### Porucha funkcie pečene

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

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

### Súčasná infekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

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

### Porucha funkcie obličiek

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

### Gravidita a obdobie po pôrode

Expozícia celkovému rilpivirínu po užití rilpivirínu v dávke 25 mg jedenkrát denne ako súčasť antiretrovirového režimu bola nižšia počas gravidity (podobná pre 2. a 3. trimester) v porovnaní s obdobím po pôrode (pozri tabuľku 8). Zníženie neviazaných (t. j. aktívnych) farmakokinetických parametrov rilpivirínu počas gravidity v porovnaní s obdobím po pôrode bolo menej výrazné ako pri celkovom rilpiviríne.

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

**Tabuľka 8: Farmakokinetické výsledky celkového rilpivirínu po podaní rilpivirínu v dávke 25 mg jedenkrát denne ako súčasť antiretrovirového režimu počas 2. trimestra gravidity, 3. trimestra gravidity a v období po pôrode**

| Farmakokinetika celkového rilpivirínu<br>(Priemer $\pm$ SD, $t_{max}$ : medián [rozsah]) | Obdobie po pôrode<br>(6-12 týždňov)<br>(n = 11) | 2. trimester gravidity<br>(n = 15) | 3. trimester gravidity<br>(n = 13) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| $C_{min}$ , ng/ml                                                                        | 84,0 $\pm$ 58,8                                 | 54,3 $\pm$ 25,8                    | 52,9 $\pm$ 24,4                    |
| $C_{max}$ , ng/ml                                                                        | 167 $\pm$ 101                                   | 121 $\pm$ 45,9                     | 123 $\pm$ 47,5                     |
| $t_{max}$ , h                                                                            | 4,00 (2,03 – 25,08)                             | 4,00 (1,00 – 9,00)                 | 4,00 (2,00 – 24,93)                |
| $AUC_{24h}$ , ng.h/ml                                                                    | 2714 $\pm$ 1535                                 | 1792 $\pm$ 711                     | 1762 $\pm$ 662                     |

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Toxicita po opakovanej dávke

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

#### Reprodukčné toxikologické štúdie

Štúdie na zvieratách nepriniesli žiaden dôkaz o relevantnej embryonálnej alebo fetálnej toxicite alebo o účinku na reprodukčné funkcie. Pri potkanoch a králikoch sa nezistila žiadna teratogenita rilpivirínu. Expozícia (podľa AUC) najvyššej embryofetálnej hladine bez nežiaducich účinkov (NOAEL, z angl. No Observed Adverse Effects Levels) bola pri potkanoch 15-násobne vyššia a pri králikoch 70-násobne vyššia než expozičia u ľudí (starších ako 12 rokov) pri odporúčanej dávke.

#### Karcinogenéza a mutagenéza

Rilpivirín sa hodnotil z hľadiska karcinogénneho potenciálu pri podávaní liečiva myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. V štúdiách karcinogenity pri najnižších testovaných dávkach bola systémová expozičia rilpivirínu (podľa AUC) viac ako 12-násobne (pri myšiach) a viac ako 1,4-násobne (pri potkanoch) vyššia v porovnaní s predpokladanou expozičiou u ľudí pri odporúčanej dávke. Pri potkanoch sa nezistili nijaké novotvary súvisiace s podávaným liečivom. Pri myšiach sa zaznamenala pozitivita rilpivirínu na vznik hepatocelulárnych novotvarov u samcov aj samíc. Pozorované hepatocelulárne nálezy pri myšiach môžu byť špecificky príznačné pre hlodavce.

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
monohydrát laktózy  
manitol (E421)  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
polysorbát 20  
povidón K30 (E1201)  
laurylsulfát sodný (E487)  
stearyl-fumarát sodný

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Perforovaný Alu-Alu blister odolný pred otvorením deťmi s jednotkovými dávkami s vysúšadlom vloženým do vnútornej vrstvy a s odlupovateľnou hliníkovo-papierovou krycou fóliou. Každý blister obsahuje 10 x 1 dispergovateľných tabliet. Každá škatuľa obsahuje 90 x 1 dispergovateľných tabliet.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/736/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. novembra 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. júla 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

EDURANT 25 mg filmom obalené tablety  
rilpivirín

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje monohydrát laktózy.  
Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/736/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

edurant 25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**NÁLEPKA NA FLEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

EDURANT 25 mg filmom obalené tablety  
rilpivirín

**2. LIEČIVO**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/736/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATUĽA 2,5 mg****1. NÁZOV LIEKU**

EDURANT 2,5 mg dispergovateľné tablety  
rilpivirín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna tableta obsahuje rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 2,5 mg rilpivirínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje monohydrát laktózy.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

90 × 1 dispergovateľná tableta

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Rozpusťte v tekutine.  
Nežujte.  
Neprehĺtajte vcelku.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/736/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

edurant 2,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE UVEDENÉ NA BLISTROCH****BLISTER 2,5 mg****1. NÁZOV LIEKU**

EDURANT 2,5 mg dispergovateľné tablety  
rilpivirín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII****3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### EDURANT 25 mg filmom obalené tablety rilpivirín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je EDURANT a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete EDURANT
3. Ako užívať EDURANT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EDURANT
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je EDURANT a na čo sa používa

EDURANT obsahuje rilpivirín, ktorý sa používa na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). Patrí do skupiny liekov proti HIV, ktoré sa volajú nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI). EDURANT pôsobí tak, že znižuje množstvo vírusu HIV v ľudskom organizme.

**EDURANT sa používa v kombinácii s inými liekmi proti HIV** na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí s hmotnosťou najmenej 25 kg, ktorí sú infikovaní vírusom HIV.

Lekár vám povie, aká kombinácia liekov je pre vás najlepšia.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete EDURANT

**Neužívajte EDURANT**, ak ste alergický na rilpivirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Neužívajte EDURANT v kombinácii so žiadnym z nasledujúcich liekov**, pretože môžu ovplyvňovať spôsob, akým EDURANT alebo iné lieky účinkujú:

- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín (lieky na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov)
- rifampicín, rifapentín (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibítory protónovej pumpy, čo sú lieky na prevenciu a liečbu žalúdočných vredov, pálenie záhy alebo návratu kyslého obsahu žalúdka do pažeráka)
- dexametazón (kortikosteroid používaný na rôzne stavy, ako napríklad zápal a alergické reakcie), keď sa užíva cez ústa alebo injekčne, s výnimkou liečby jednorazovou dávkou
- prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) (rastlinný prípravok používaný pri depresii).

Ak užívate čokoľvek z vyššie uvedeného, poraďte sa so svojim lekárom o náhradách.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať EDURANT, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

EDURANT nie je liek na vyliečenie infekcie HIV. Je to súčasť liečby, ktorá znižuje množstvo vírusu v krvi.

EDURANT sa doteraz používal len v malom počte pacientov vo veku 65 rokov alebo starších. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, poraďte sa, prosím, o používaní tohto lieku so svojim lekárom.

### Oboznámte lekára so svojou situáciou

Nezabudnite si prečítať nasledujúce body a oznámte svojmu lekárovi, ak sa vás niektorý z nich týka.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali **ťažkosti s pečeňou**, vrátane hepatitídy B a/alebo C a/alebo **ťažkosti s obličkami**. Lekár najprv posúdi, nakoľko je vaše ochorenie pečene alebo obličiek závažné, a potom rozhodne, či môžete užívať EDURANT.
- Ihneď povedzte lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **príznaky infekcie** (napr. horúčka, zimnica, potenie). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a prekonanou infekciou v minulosti sa môžu vyskytnúť známky a príznaky zápalu z predošlých infekcií, a to krátko po začatí liečby proti HIV. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje telu bojovať proti infekciám, ktoré môžu byť prítomné bez zjavných príznakov.
- Po tom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportúnnych infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nejaké lieky, ktoré môžu spôsobiť život ohrozujúci nepravidelný srdcový tep (Torsade de Pointes).

### Deti

EDURANT sa nepoužíva na liečbu detí mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej ako 14 kg, pretože sa u týchto pacientov nehodnotil.

### Iné lieky a EDURANT

Je nutné, aby ste EDURANT užívali spolu s inými liekmi proti HIV. Lekár vám poradí, ktoré lieky proti HIV je možné kombinovať s liekom EDURANT a spolu rozhodnete, ktorá kombinácia najviac vyhovuje vašim potrebám. Dôsledne dodržiavajte pokyny svojho lekára.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť hladinu lieku EDURANT v krvi, ak sa užívajú súčasne s ním.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Neodporúča sa kombinovať EDURANT s inými nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NNRTI)** ako napríklad delavirdín, efavirenz, etravirín a nevirapín.

**Účinky lieku EDURANT alebo iných liekov sa môžu ovplyvňovať**, ak užívate EDURANT súčasne s niektorým z nasledujúcich liekov. Povedzte lekárovi, ak užívate:

- rifabutín (liek na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií). Ak užívate tento liek počas užívania lieku EDURANT, prosím, pozorne si prečítajte, ako užívať EDURANT v 3. časti „Pokyny na správne používanie liekov u dospelých a dospelievajúcich (vo veku 12 až 18 rokov)“.
- klaritromycín, erytromycín (antibiotiká)
- cimetidín, famotidín, nizatidín, ranitidín (antagonisty H<sub>2</sub>-receptora na liečbu žalúdočných alebo črevných vredov alebo na zmiernenie pálenia záhy vyvolaného spätným tokom žalúdočnej

kyseliny). Ak užívate tieto lieky, prečítajte si, prosím, pozorne Pokyny na správne používanie liekov u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 až 18 rokov) v 3. časti.

- antacidá (na liečbu ochorení súvisiacich s prekyslením žalúdka, napr. hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, uhličitan vápenatý). Ak užívate tieto lieky, prečítajte si, prosím, pozorne Pokyny na správne používanie liekov u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 až 18 rokov) v 3. časti.
- metadón (používaný na liečbu abstinenčných príznakov a drogovej závislosti)
- dabigatran etexilát (liek proti zrážaniu krvi).

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z vyššie uvedených liekov.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ihneď oznámte lekárovi, ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Tehotné ženy sa majú poradiť so svojim lekárom o použití lieku EDURANT.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Niektorí pacienti môžu počas liečby liekom EDURANT zaznamenať únavu, závrat alebo ospalosť. Ak ste počas užívania lieku unavený, máte závraty alebo ste ospalý, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

### **EDURANT obsahuje laktózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **EDURANT obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať EDURANT**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Pokyny na správne používanie u dospelých, dospievajúcich a detí (s hmotnosťou najmenej 25 kg)**

EDURANT je dostupný aj vo forme dispergovateľných tabliet pre pediatrických pacientov vo veku 2 roky až menej ako 18 rokov s hmotnosťou najmenej 14 kg a menej ako 25 kg (**pozri samostatné pokyny na použitie**). Filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety nie sú rovnaké. Nenahrádzajte 25 mg filmom obalenú tabletu desiatimi 2,5 mg dispergovateľnými tabletami.

Odporúčaná dávka lieku EDURANT je jedna tableta jedenkrát denne.

EDURANT **sa musí užívať spolu s jedlom**. Potrava je dôležitá preto, aby sa do organizmu dostalo správne množstvo liečiva. Výživný nápoj (t. j. nápoj bohatý na proteíny) sám osebe nie je náhradou jedla.

Osobitnú pozornosť si vyžadujú štyri situácie:

1. **Ak užívate rifabutín** (liek na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií), užite dve tablety lieku EDURANT jedenkrát denne. Keď prestanete užívať rifabutín, užite jednu tabletu lieku EDURANT jedenkrát denne. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

2. **Ak užívate antacidum** (liek na ochorenia súvisiace s prekyslením žalúdka, napr. hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, uhličitan vápenatý). Antacidum užite buď najneskôr 2 hodiny pred liekom EDURANT, alebo najskôr 4 hodiny po tom, ako ste užili EDURANT (pozri časť 2 „Iné lieky a EDURANT“).
3. **Ak užívate antagonisty H<sub>2</sub>-receptora** (na liečbu žalúdočných alebo črevných vredov alebo na zmiernenie pálenia záhy vyvolaného spätným tokom žalúdočnej kyseliny (napr. cimetidín, famotidín, nizatidín alebo ranitidín). Takýto liek užite najneskôr 12 hodín pred liekom EDURANT alebo najskôr 4 hodiny po tom, ako ste užili EDURANT (pozri časť 2 „Iné lieky a EDURANT“). Antagonisty H<sub>2</sub>-receptora sa nemajú užívať v režime dvakrát denne. Poradte sa s lekárom o náhradnom liečebnom režime.
4. **Ak užívate didanozín** (liek na liečbu HIV infekcie), nie je potrebná úprava dávky. Didanozín sa má podávať nalačno najmenej dve hodiny pred alebo najmenej štyri hodiny po užití lieku EDURANT (ktorý treba brať s jedlom).

### Odstránenie detského bezpečnostného uzáveru



Fľaša má detský bezpečnostný uzáver. Možno ju otvoriť stlačením uzáveru nadol a otácaním proti smeru hodinových ručičiek.

### Ak užijete viac lieku EDURANT, ako máte

Okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo lekárničku. V prípade predávkovania môžete pociťovať bolesť hlavy, nevoľnosť, točenie hlavy a/alebo mať neprirodzené sny.

### Ak zabudnete užiť EDURANT

Ak si vynechanie dávky uvedomíte **do 12 hodín od času, kedy zvyčajne EDURANT užívate**, musíte užiť tabletu čím skôr. Tabletú lieku EDURANT treba užiť spolu s jedlom. Potom užite najbližšiu dávku ako zvyčajne. Ak si vynechanie dávky uvedomíte **po 12 hodinách**, túto dávku preskočte a užite najbližšie dávku ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vraciate do 4 hodín po užití lieku EDURANT, užite ďalšiu tabletu s jedlom. Ak vraciate po viac ako 4 hodinách po užití lieku EDURANT, nemusíte užívať ďalšiu tabletu až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

Ak si nie ste istý, čo robiť v prípade vynechania dávky alebo vracania, obráťte sa na svojho lekára.

### Neprestaňte užívať EDURANT

Liečba HIV nelieči infekciu HIV! Neprestaňte užívať EDURANT bez toho, aby ste sa vopred neporadili s lekárom. Aj keď sa cítite lepšie, neprestávajte užívať EDURANT ani ďalšie lieky proti HIV. V opačnom prípade sa môže zvýšiť riziko vzniku odolnosti vírusu na liek. Najskôr sa porozprávajte s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- nevoľnosť
- problémy so zaspávaním (nespavosť)
- pocit závratu

- zmeny pravidelných pečŕňových testov (transamináza)
- zvýšenie cholesterolu a/alebo pankreatickej amylázy v krvi

**Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):**

- neobvyklé sny
- vyrážka
- bolesť brucha
- depresia
- pocit veľkej únavy
- vracanie
- pocit ospalosti
- znížená chuť do jedla
- poruchy spánku
- žalúdočné ťažkosti
- cítiť sa depresívne
- sucho v ústach
- nízky počet bielych krviniek a/alebo krvných doštičiek, zníženie hladiny hemoglobínu vo vašej krvi, zvýšenie triglyceridov, lipázy a/alebo bilirubínu vo vašej krvi

**Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):**

- známky a príznaky zápalu alebo infekcie, napríklad horúčka, zimnica, potenie (syndróm reaktívacie imunitného systému)

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať EDURANT

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnej fľaši na ochranu pred svetlom. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo EDURANT obsahuje

- Liečivo je rilpivirín vo forme rilpivirínium-chloridu. Jedna tableta EDURANT obsahuje rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 25 mg rilpivirínu.
- Ďalšie zložky jadra filmom obalenej tablety sú monohydrát laktózy, sodná soľ kroskarmelózy (E468), povidón K30 (E1201), polysorbát 20, silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (E460) a stearát horečnatý (E470b). Filmotvorný obal obsahuje monohydrát laktózy, hypromelózu 2910 6 mPa.s (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 3000 a triacetín (E1518).

### Ako vyzerá EDURANT a obsah balenia

Biela až takmer biela, filmom obalená, okrúhla, bikonvexná tableta s “TMC” na jednej strane a “25” na druhej strane.

Fľaša s detským bezpečnostným uzáverom obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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 Λτδ  
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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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

## Písomná informácia pre používateľa

### EDURANT 2,5 mg dispergovateľné tablety rilpivirín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám (alebo iba vášmu dieťaťu). Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy (alebo vaše dieťa).
- Ak sa u vás (alebo vášho dieťaťa) vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Informácie v tejto písomnej informácii pre používateľa sú určené pre vás alebo vaše dieťa, ale v tejto písomnej informácii pre používateľa zvyčajne odkazujeme iba na vás.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je EDURANT a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete EDURANT
3. Ako užívať EDURANT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EDURANT
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je EDURANT a na čo sa používa

EDURANT obsahuje rilpivirín, ktorý sa používa na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). Patrí do skupiny liekov proti HIV, ktoré sa volajú nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (NNRTI). EDURANT pôsobí tak, že znižuje množstvo vírusu HIV v ľudskom organizme.

**EDURANT sa používa v kombinácii s inými liekmi proti HIV** na liečbu detí a dospelých vo veku 2 roky až menej ako 18 rokov s hmotnosťou najmenej 14 kg a menej ako 25 kg, ktorí sú infikovaní vírusom HIV.

Lekár vám povie, aká kombinácia liekov je pre vás najlepšia.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete EDURANT

**Neužívajte EDURANT**, ak ste alergický na rilpivirín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Neužívajte EDURANT v kombinácii so žiadnym z nasledujúcich liekov**, pretože môžu ovplyvňovať spôsob, akým EDURANT alebo iné lieky účinkujú:

- karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín (lieky na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov)
- rifampicín, rifapentín (lieky na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií, ako napríklad tuberkulóza)
- omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol, (inhibitory protónovej pumpy, čo sú lieky na prevenciu a liečbu žalúdočných vredov, pálenie záhy alebo návratu kyslého obsahu žalúdka do pažeráka)
- dexametazón (kortikosteroid používaný na rôzne stavy, ako napríklad zápal a alergické reakcie), keď sa užíva cez ústa alebo injekčne, s výnimkou liečby jednorazovou dávkou

- prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (rastlinný prípravok používaný pri depresii).

Neužívajte EDURANT, ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať EDURANT. Opýtajte sa svojho lekára na alternatívy k vyššie uvedeným liekom.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať EDURANT, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

EDURANT nie je liek na vyliečenie infekcie HIV. Je to súčasť liečby, ktorá znižuje množstvo vírusu v krvi.

### Oboznámte lekára so svojou situáciou

Nezabudnite si prečítať nasledujúce body a oznámte svojmu lekárovi, ak sa vás niečo z toho týka.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali **ťažkosti s pečeňou** vrátane hepatitídy B a/alebo C a/alebo **ťažkosti s obličkami**. Lekár najprv posúdi, nakoľko je vaše ochorenie pečene alebo obličiek závažné, a potom rozhodne, či môžete užívať EDURANT.
- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **príznaky infekcie** (napríklad horúčka, zimnica, potenie). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a prekonanou infekciou v minulosti sa môžu vyskytnúť známky a príznaky zápalu z predošlých infekcií, a to krátko po začatí liečby proti HIV. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, čo umožňuje telu bojovať proti infekciám, ktoré môžu byť prítomné bez zjavných príznakov.
- Po tom, ako začnete používať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportúnnych infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, trasenie alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nejaké lieky, ktoré môžu spôsobiť nepravidelný srdcový tep ohrozujúci život (*Torsade de pointes*).

### Deti

Nepoužívajte EDURANT na liečbu detí mladších ako 2 roky alebo s hmotnosťou menej ako 14 kg, pretože sa u týchto pacientov nehodnotil.

### Iné lieky a EDURANT

Je nutné, aby ste EDURANT užívali spolu s inými liekmi proti HIV. Lekár vám povie, ktoré lieky proti HIV je možné užívať s liekom EDURANT, a spolu rozhodnete, ktorá kombinácia najviac vyhovuje vašim potrebám. Dôsledne musíte dodržiavať pokyny svojho lekára.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť hladinu lieku EDURANT v krvi, ak sa užívajú súčasne s ním.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Neodporúča sa kombinovať EDURANT s inými nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NNRTI)** ako napríklad delavirdín, efavirenz, etravirín a nevirapín.

**Účinky lieku EDURANT alebo iných liekov sa môžu ovplyvňovať**, ak užívate EDURANT súčasne s niektorým z nasledujúcich liekov. Povedzte lekárovi, ak užívate:

- antibiotiká ako klaritromycín, erytromycín
- cimetidín, famotidín, nizatidín, ranitidín (antagonisty H<sub>2</sub>-receptora na liečbu žalúdočných alebo črevných vredov alebo na zmiernenie pálenia záhy vyvolaného spätným tokom žalúdočnej kyseliny). Ak užívate tieto lieky, pozorne si prečítajte, ako ich užívať, v časti 3.

- antacidá (na liečbu ochorení súvisiacich s prekyslením žalúdka, napr. hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, uhličitan vápenatý). Ak užívate tieto lieky, pozorne si prečítajte, ako ich užívať, v časti 3.
- metadón (používaný na liečbu abstinenčných príznakov a drogovej závislosti)
- dabigatran etexilát (liek proti zrážaniu krvi).

Informujte svojho lekára, ak užívate niektorý z vyššie uvedených liekov.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ihneď oznámte lekárovi, ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Tehotné ženy sa majú poradiť so svojim lekárom o použití lieku EDURANT.

Dojčenie sa neodporúča u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### **Vedenie vozidiel, bicyklovanie a používanie nástrojov alebo obsluha strojov**

Niektorí pacienti môžu byť počas liečby liekom EDURANT unavení, môžu mať závraty alebo byť ospalí.

- Ak ste počas užívania lieku unavený, máte závraty alebo ste ospalý, neved'te vozidlá, nejazdite na bicykli ani nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

### **EDURANT obsahuje laktózu a sodík**

Tento liek obsahuje laktózu. Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať EDURANT**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár alebo lekárnik vám povie, koľko dispergovateľných tabliet EDURANT máte užívať. EDURANT dispergovateľné tablety **sa musia rozpustiť vo vode a musia sa užívať spolu s jedlom**.

- EDURANT je dostupný aj ako filmom obalené tablety pre pediatrických a dospelých pacientov s hmotnosťou najmenej 25 kg (pozri samostatné pokyny na použitie). Filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety nie sú rovnaké. Nenahrádzajte 25 mg filmom obalenú tabletu desiatimi 2,5 mg dispergovateľnými tabletami.

### **Návod na použitie**

EDURANT dispergovateľné tablety sa **musí užívať spolu s jedlom**. Jedlo je dôležité, aby sa dosiahli správne hladiny lieku v tele. Výživný nápoj (ako je proteínový kokteil) alebo jogurt sám osebe nie je náhradou jedla.

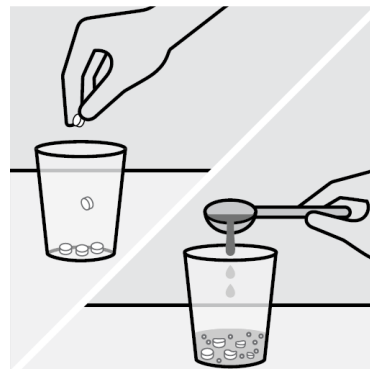
Pripravte a užívajte EDURANT dispergovateľné tablety každý deň presne tak, ako vám povedal lekár. Pred použitím lieku EDURANT dispergovateľné tablety si pozorne prečítajte tieto pokyny. Váš lekár vám povie, koľko dispergovateľných tabliet EDURANT máte užívať na základe vašej hmotnosti. EDURANT dispergovateľné tablety sa musia rozpustiť vo vode. Tablety nesmiete žuť ani prehĺtať celé.

### Krok 1: Pripravte si liek

- Spočítajte počet tabliet, ktoré potrebujete, a každý dielik odtrhnite z blistrového balenia pozdĺž bodkovanej čiary.
- Tablety z fólie nevytláčajte, pretože sa môžu zlomiť.
- Z každého dielika jemne odlepte fóliu v smere šípky.

### Krok 2: Vložte tablety do pohára

- Tablety opatrne vložte do pohára. Tablety nedrvté.
- Do pohára pridajte 5 ml (1 čajovú lyžičku) vody izbovej teploty.
- Opatrne pohárom krúžte, aby sa tablety rozptýlili. Zmes začne vyzerať zakalená.



**Ak liek rozležete, vyčistite to, čo sa rozlialo. Zvyšok pripraveného lieku vyhodíte a urobte novú dávku.**

**Dávku lieku musíte užiť okamžite.** Ak liek neužijete okamžite, zmes vyhodíte a pripravte si novú dávku lieku.

### Krok 3: Užitie lieku

- Okamžite užite celý pripravený liek alebo pridajte ďalších 5 ml (1 čajovú lyžičku) buď vody, alebo niečo z nasledujúceho na uľahčenie podávania: mlieko, pomarančový džús alebo jablkové pyrė, ktoré pred použitím dosiahli izbovú teplotu.
- Zamiešajte a okamžite užite celý liek. V prípade potreby sa môže použiť lyžička.
- Uistite sa, že ste užili celú dávku a v pohári nezostal žiadny liek, v prípade potreby pridajte ďalších 5 ml (1 čajovú lyžičku) vody alebo rovnakého nápoja (mlieko, pomarančový džús) alebo jablkového pyrė, zamiešajte a okamžite vypite.

Osobitnú pozornosť si vyžadujú nasledujúce tri situácie. Ak užívate:

1. **Antacidum** (liek na ochorenia súvisiace s prekyslením žalúdka, napr. hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, uhličitan vápenatý). Antacid užite buď:
  - najmenej 2 hodiny pred, alebo
  - najmenej 4 hodiny po tom, ako ste užili EDURANT (pozri časť 2 „Iné lieky a EDURANT“).
2. **Antagonisty H<sub>2</sub>-receptora** (na liečbu žalúdočných alebo črevných vredov alebo na zmiernenie pálenia záhy vyvolaného spätným tokom žalúdočnej kyseliny (napr. cimetidín, famotidín, nizatidín alebo ranitidín). Antagonistu H<sub>2</sub>-receptora užite buď:
  - najmenej 12 hodín pred, alebo
  - najmenej 4 hodiny po tom, ako ste užili EDURANT (pozri časť 2 „Iné lieky a EDURANT“).Antagonisty H<sub>2</sub>-receptora sa nemajú užívať v režime dvakrát denne. Poradte sa s lekárom o náhradnom liečebnom režime.
3. **Didanozín** (liek na liečbu infekcie HIV), nie je potrebná úprava dávky. Didanozín sa má podávať nalačno
  - najmenej dve hodiny pred užitím lieku EDURANT, alebo
  - najmenej štyri hodiny po užití lieku EDURANT (ktorý sa musí užívať s jedlom).

**Ak užijete viac lieku EDURANT, ako máte**

Okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. V prípade predávkovania môžete pociťovať bolesť hlavy, nevoľnosť, točenie hlavy a/alebo mať neprirodzené sny.

**Ak zabudnete užiť EDURANT**

Ak si vynechanie dávky uvedomíte **do 12 hodín od času, keď zvyčajne EDURANT užívate**, musíte užiť dávku čím skôr. Tablety lieku EDURANT sa musia užiť spolu s jedlom. Potom užite najbližšiu dávku ako zvyčajne. Ak si vynechanie dávky uvedomíte **po 12 hodinách**, túto dávku preskočte a užite najbližšie dávky ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak si nie ste istý, čo robiť v prípade vynechania dávky, obráťte sa na svojho lekára.

**Ak vraciate po užití lieku EDURANT**

Ak vraciate do 4 hodín po užití lieku EDURANT, užite ďalšiu dávku s jedlom. Ak vraciate po viac ako 4 hodinách po užití lieku EDURANT, nemusíte užívať ďalšiu dávku až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

Ak si nie ste istý, čo robiť v prípade vracania po užití tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára.

**Neprestaňte užívať EDURANT**

Liečba HIV nelieči infekciu HIV! Neprestaňte užívať EDURANT bez toho, aby ste sa vopred neporadili s lekárom. Aj keď sa cítite lepšie, neprestávajte užívať EDURANT ani ďalšie lieky proti HIV. V opačnom prípade sa môže zvýšiť riziko vzniku odolnosti vírusu na liek. Pred ukončením užívania tohto lieku sa poraďte so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):**

- bolesť hlavy
- nevoľnosť
- problémy so zaspávaním (nespavosť)
- závrat
- zmeny pravidelných pečenevých testov (transamináza)
- zvýšenie cholesterolu a/alebo pankreatickej amylázy v krvi

**Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):**

- neobvyklé sny
- vyrážka
- bolesť brucha
- depresia
- pocit veľkej únavy
- vracanie
- pocit ospalosti
- znížená chuť do jedla
- poruchy spánku
- žalúdočné ťažkosti
- cítiť sa depresívne
- sucho v ústach

- nízky počet bielych krviniek a/alebo krvných doštičiek, zníženie hladiny hemoglobínu vo vašej krvi, zvýšenie triglyceridov, lipázy a/alebo bilirubínu vo vašej krvi

Menej časté (**môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb**):

- prejavy alebo príznaky zápalu alebo infekcie, napríklad horúčka, zimnica, potenie (syndróm reaktívacie imunitného systému)

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať EDURANT**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo EDURANT obsahuje**

- Liečivo je „rilpivirín“ vo forme „rilpivirínium-chloridu“. Jedna dispergovateľná tableta EDURANT obsahuje rilpivirínium-chlorid zodpovedajúci 2,5 mg rilpivirínu.
- Ďalšie zložky dispergovateľnej tablety sú sodná soľ kroskarmelózy (E468), monohydrát laktózy, manitol (E421), mikrokryštalická celulóza (E460), polysorbát 20, povidón K30 (E1201), laurylsulfát sodný (E487) a stearyl-fumarát sodný.

#### **Ako vyzerá EDURANT a obsah balenia**

Biela až takmer biela okrúhla tableta s priemerom 6,5 mm, s vyrazeným označením „TMC“ na jednej strane a „PED“ na druhej strane.

EDURANT 2,5 mg dispergovateľné tablety sa dodávajú v perforovaných Alu-Alu blistroch s jednotkovými dávkami s integrovaným vysúšadlom a hliníkovou odlupovateľnou krycou fóliou. Každý blister odolný pred otvorením deťmi obsahuje 10 x 1 dispergovateľnú tabletu. Každá škatuľa obsahuje 90 x 1 dispergovateľnú tabletu.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

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

## Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **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

**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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