1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EDURANT 2,5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 2,5 mg rylpiwiryny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 5,51 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Biała lub prawie biała, okrągła tabletka o średnicy 6,5 mm z wytłoczonym oznakowaniem „TMC” po jednej stronie i „PED” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy EDURANT w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, jest wskazany do stosowania u zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat o masie ciała co najmniej 14 kg do mniej niż 25 kg, bez znanych mutacji związanych z opornością na klasę nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI) oraz z wiremią ≤100 000 kopii/ml RNA HIV-1 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Stosując EDURANT należy kierować się badaniami oporności genotypowej (patrz punkt 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Dawkowanie
Zalecane dawkowanie produktu leczniczego EDURANT u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat do mniej niż 18 lat zależy od masy ciała (tabela 1). EDURANT 2,5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej można podawać wyłącznie pacjentom o masie ciała co najmniej 14 kg i mniej niż 25 kg. EDURANT **należy rozpuścić w wodzie i podawać razem z posiłkiem** (patrz punkt 5.2).

Tabela 1: Zalecana dawka produktu EDURANT dla dzieci i młodzieży

Masa ciała	Dawka (raz dziennie z posiłkiem)
Większa lub równa 14 kg do mniejszej niż 20 kg	12,5 mg raz na dobę (pięć tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej 2,5 mg)
Większa lub równa 20 kg do mniejszej niż 25 kg	15 mg raz na dobę (sześć tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej 2,5 mg)

Tabletki powlekane
EDURANT jest również dostępny w postaci tabletek o mocy 25 mg. Tabletki powlekane EDURANT 25 mg powinny być podawane dzieciom, młodzieży i dorosłym o masie ciała co najmniej 25 kg.

Zaobserwowano różnicę w biodostępności 1 tabletki powlekanej o mocy 25 mg i 10 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 2,5 mg, dlatego nie należy ich stosować zamiennie.

Pominięcie przyjęcia dawki
Jeśli od pominięcia dawki produktu leczniczego EDURANT upłynęło nie więcej niż 12 godzin od zwykłej pory jej przyjmowania, pacjent powinien przyjąć produkt wraz z posiłkiem tak szybko, jak to możliwe i następnie kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu. Jeśli od pominięcia dawki produktu leczniczego EDURANT upłynęło więcej niż 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, tylko kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Jeśli w ciągu 4 godzin od przyjęcia leku u pacjenta wystąpią wymioty, należy przyjąć wraz z posiłkiem jeszcze jedną dawkę leku EDURANT. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po więcej niż 4 godzinach od przyjęcia leku, nie musi przyjmować dodatkowej dawki leku EDURANT, aż do następnej dawki przyjmowanej zgodnie z dotychczasowym schematem.

Grupy szczególne

Zaburzenia czynności nerek
EDURANT badano głównie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie jest konieczna modyfikacja dawki rylpiwiryny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, rylpiwirynę należy stosować z ostrożnością. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, skojarzenie rylpiwiryny z silnym inhibitorem CYP3A (np. wzmacnionym rytonawirem inhibitorem proteazy wirusa HIV) można zastosować wyłącznie wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 5.2).

Leczenie rylpiwiryną powodowało niewielkie zwiększenie średnich stężeń kreatyniny w surowicy, które z czasem utrzymywało się na stałym poziomie i nie uważa się tego za istotne klinicznie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby
Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego ENDURANT u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Child-Pugh), dlatego u pacjentów tych nie ma konieczności modyfikacji dawki. Produkt leczniczy EDURANT należy stosować z ostrożnością u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano produktu EDURANT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego EDURANT u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 14 kg. Brak dostępnych danych.

Ciąża
W czasie ciąży stwierdzano mniejsze ekspozycje na rylpiwirynę, dlatego należy ściśle monitorować wiremię. Alternatywnie, należy rozważyć przestawienie na inny schemat terapii przeciwretrowirusowej (patrz punkty 4.4, 4.6, 5.1 i 5.2).

Sposób podawania
EDURANT tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej **należy rozpuścić w wodzie i przyjmować wraz z posiłkiem** (patrz punkt 5.2). Nie należy żuć ani połykać w całości tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Aby ułatwić podawanie, rozproszoną mieszaninę można dodatkowo rozcieńczyć następującymi napojami lub miękkim pokarmem: wodą, mlekiem, sokiem pomarańczowym lub musem jabłkowym. Należy przestrzegać następujących instrukcji:

- Umieścić tabletki w kubku, dodać 5 ml (1 łyżeczkę) wody o temperaturze pokojowej. Nie kruszyć tabletek.
- Ostrożnie zamieszać kubkiem, aby rozproszyć tabletki. Mieszanina zacznie wyglądać na mętną.
- Należy natychmiast przyjąć całą przygotowaną dawkę leku lub dodać kolejne 5 ml (1 łyżeczkę) wody lub dowolnego z poniższych składników w celu ułatwienia podania: mleka, soku pomarańczowego lub musu jabłkowego, które przed użyciem osiągnęły temperaturę pokojową. Zamieszać i natychmiast przyjąć cały lek. W razie potrzeby można użyć łyżeczki.
- Należy upewnić się, że cała dawka została przyjęta, a lek nie pozostał w kubku; w razie potrzeby dodać kolejne 5 ml (1 łyżeczka) wody lub tego samego napoju (mleko, sok pomarańczowy) lub musu jabłkowego, zamieszać i natychmiast wypić.

Pacjent musi natychmiast przyjąć dawkę leku. Jeśli lek nie zostanie przyjęty natychmiast, mieszaninę należy wyrzucić i przygotować nową dawkę leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego EDURANT nie należy stosować w skojarzeniu z następującymi produktami leczniczymi, gdyż może dojść do istotnego zmniejszenia stężeń rylpiwiryny w osoczu (z powodu indukcji enzymu CYP3A lub zwiększenia pH w żołądku), co może powodować utratę skuteczności produktu leczniczego EDURANT(patrz punkt 4.5):
- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina
- leki przeciwgruźlicze: ryfampicyna, ryfapentyna
- inhibitory pompy protonowej, takie jak: omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- glikokortykosteroid deksametazon podawany ogólnie, z wyjątkiem dawki jednorazowej
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niepowodzenie wirusologiczne i rozwój oporności

Nie badano produktu leczniczego EDURANT u pacjentów wcześniej poddawanych bez powodzenia jakiemukolwiek innemu leczeniu przeciwretrowirusowemu. Przedstawiona w punkcie 5.1 lista mutacji związanych z opornością na rylpiwirynę może być jedynie wskazówką do stosowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów wcześniej nieleczonych.

W zbiorczej analizie skuteczności badań fazy 3. TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE) po 96 tygodniach, u leczonych rylpiwiryną dorosłych pacjentów z początkową wiremią >100 000 kopii/ml RNA HIV-1 występowało większe ryzyko niepowodzenia wirusologicznego (18,2% rylpiwiryna vs. 7,9% efawirenz) niż u pacjentów z początkową wiremią ≤100 000 kopii/ml RNA HIV-1 (5,7% rylpiwiryna vs. 3,6% efawirenz). Większe ryzyko niepowodzenia wirusologicznego u pacjentów otrzymujących rylpiwirynę zaobserwowano podczas pierwszych 48 tygodni tych badań (patrz punkt 5.1). U pacjentów z początkową wiremią >100 000 kopii/ml RNA HIV-1, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe, częściej występowała oporność związana z leczeniem nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Oporność na lamiwudynę lub emtrycytabinę wystąpiła u większej liczby pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym wśród leczonych rylpiwiryną niż wśród leczonych efawirenzem (patrz punkt 5.1).

Wyniki uzyskane u młodzieży i dzieci w badaniu TMC278-C213 były ogólnie zgodne z tymi danymi. W badaniu TMC278HTX2002 nie zaobserwowano niepowodzeń wirusologicznych (szczegóły patrz punkt 5.1).

Rylpiwiryną powinni być leczeni tylko pacjenci, którzy prawdopodobnie będą dobrze przestrzegać zaleceń terapii przeciwretrowirusowej, gdyż nieprzestrzeganie zaleceń może skutkować rozwojem oporności i utratą przyszłych opcji leczenia.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, stosując rylpiwirynę należy kierować się badaniami oporności (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Podczas stosowania rylpiwiryny w dawkach większych od terapeutycznych (75 mg i 300 mg raz na dobę) stwierdzano wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG (patrz punkty 4.5, 4.8 i 5.2). Stosowanie produktu leczniczego EDURANT w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie wiąże się z istotnym klinicznie wpływem na odstęp QTc. EDURANT należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z produktami leczniczymi o znanym ryzyku wywoływania częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy,* CART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8).

Ciąża
EDURANT może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko. W czasie ciąży stwierdzano mniejsze ekspozycje na rylpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg. W badaniach fazy 3. mniejsza ekspozycja na rylpiwirynę, podobna do tej stwierdzonej w czasie ciąży, wiązała się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego, dlatego należy monitorować wiremię (patrz punkty 4.6, 5.1 i 5.2). Alternatywnie, należy rozważyć przestawienie na inny schemat terapii przeciwretrowirusowej.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu leczniczego EDURANT

EDURANT zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicz, które wpływają na ekspozycję na rylpiwirynę

Rylpiwiryna jest metabolizowana głównie przy udziale cytochromu P450 (CYP)3A. Produkty lecznicze, które indukują lub hamują aktywność CYP3A mogą wpływać na klirens rylpiwiryny (patrz punkt 5.2). Podczas jednoczesnego podawania rylpiwiryny i produktów leczniczych, które indukują CYP3A stwierdzano zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu, co może zmniejszyć działanie terapeutyczne rylpiwiryny.

Podczas jednoczesnego podawania rylpiwiryny i produktów leczniczych, które hamują CYP3A stwierdzano zwiększenie stężeń rylpiwiryny w osoczu.
Jednoczesne podawanie rylpiwiryny i produktów leczniczych, które zwiększają pH soku żołądkowego może powodować zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu, co może zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu leczniczego EDURANT.

Produkty lecznicze, na które wpływa zastosowanie rylpiwiryny

Jest mało prawdopodobne, aby rylpiwiryna w zalecanej dawce miała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję produktów leczniczych metabolizowanych przez enzymy CYP.
Rylpiwiryna hamuje *in vitro* glikoproteinę-P (IC_{50} wynosi 9,2 μM). W badaniu klinicznym rylpiwiryna nie wpływała znacząco na farmakokinetykę digoksyny. Nie można jednak całkowicie wykluczyć, że rylpiwiryna może zwiększać ekspozycję na inne leki transportowane przez glikoproteinę-P, które są bardziej wrażliwe na hamowanie jelitowej glikoproteiny-P, np. eteksylanu dabigatranu.

Rylpiwiryna w warunkach *in vitro* jest inhibitorem transportera MATE-2K z IC_{50} <2,7 nM. Znaczenie kliniczne tej obserwacji obecnie nie jest znane.

W tabeli 2 przedstawiono potwierdzone i teoretyczne interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi i innymi produktami leczniczymi.

Tabela interakcji
Badania interakcji przeprowadzano tylko u osób dorosłych.

Interakcje między rylpiwiryną i podawanymi jednocześnie produktami leczniczymi przedstawiono w tabeli 2 (zwiększenie przedstawia symbol "↑", zmniejszenie "↓", bez zmian "↔", nie dotyczy "NA", przedział ufności "CI").

Tabela 2. INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECANE DAWKI

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	**Interakcja Średnia geometryczna zmiana (%)**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania**
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
NRTI/N[t]RTI (nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV)		
Dydanozyna*# 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC ↑ 12% dydanozyna C_{min} NA dydanozyna C_{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C_{min} ↔ rylpiwiryna C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Dydanozynę należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem lub 4 godziny po podaniu rylpiwiryny.
Dizoproksyl tenofowiru*# 245 mg raz na dobę	tenofowir AUC ↑ 23% tenofowir C_{min} ↑ 24% tenofowir C_{max} ↑ 19% rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C_{min} ↔ rylpiwiryna C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne NRTI (abakawir, emtrycytabina, lamiwudyna, stawudyna i zydowudyna)	Nie badano. Nie są spodziewane klinicznie istotne interakcje między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV)		
NNRTI (delawirdyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina)	Nie badano.	Nie zaleca się skojarzonego podawania rylpiwiryny z innymi NNRTI.

Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru		
Darunawir + rytonawir*# 800 mg + 100 mg raz na dobę	darunawir AUC ↔ darunawir C_{min} ↓ 11% darunawir C_{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C_{min} ↑ 178% rylpiwiryna C_{max} ↑ 79% (hamowanie enzymów CYP3A)	Jednoczesne podawanie rylpiwiryny ze wzmocnionymi rytonawirem inhibitorami proteazy powoduje zwiększenie stężeń osoczowych rylpiwiryny, lecz nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Lopinawir + rytonawir (kapsułka miękka)*# 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C_{min} ↓ 11% lopinawir C_{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↑ 52% rylpiwiryna C_{min} ↑ 74% rylpiwiryna C_{max} ↑ 29% (hamowanie enzymów CYP3A)	
Inne wzmacniane inhibitory proteazy (atazanawir + rytonawir, fosamprenawir + rytonawir, sakwinawir + rytonawir, typranawir + rytonawir)	Nie badano.	
Inhibitory proteazy HIV (PI) bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru		
Niewzmacniane inhibitory proteazy (atazanawir, fosamprenawir, indynawir, nelfinawir)	Nie badano. Spodziewana jest zwiększona ekspozycja na rylpiwirynę. (hamowanie enzymów CYP3A)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Antagoniści CCR5		
Marawirok	Nie badano. Nie są spodziewane klinicznie istotne interakcje między tymi lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inhibitory transferu łańcucha integrazy HIV		
Raltegrawir*	raltegrawir AUC ↑ 9% raltegrawir C_{min} ↑ 27% raltegrawir C_{max} ↑ 10% rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C_{min} ↔ rylpiwiryna C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne leki przeciwwirusowe		
Rybawiryna	Nie badano. Nie są spodziewane klinicznie istotne interakcje między tymi lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Symeprewir*	symeprewir AUC ↔ symeprewir C_{min} ↔ symeprewir C_{max} ↑ 10% rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C_{min} ↑ 25% rylpiwiryna C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
INNE LEKI		
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie podawać rylpiwiryny w skojarzeniu z tymi lekami przeciwdrgawkowymi, gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3).

AZOLOWE LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol*# 400 mg raz na dobę	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C_{min} ↓ 66% ketokonazol C_{max} ↔ (indukcja CYP3A z powodu dużej dawki rylpiwiryny w badaniu) rylpiwiryna AUC ↑ 49% rylpiwiryna C_{min} ↑ 76% rylpiwiryna C_{max} ↑ 30% (hamowanie enzymów CYP3A)	Podczas skojarzonego podawania rylpiwiryny w zalecanych dawkach raz na dobę z ketokonazolem nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Worykonazol	Nie badano. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego EDURANT z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi może powodować zwiększenie stężeń osoczowych rylpiwiryny. (hamowanie enzymów CYP3A)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
LEKI PRZECIW MYKOBAKTERIOM		
Ryfampicyna*# 600 mg raz na dobę	ryfampicyna AUC ↔ ryfampicyna C_{min} NA ryfampicyna C_{max} ↔ 25-deacetylo-ryfampicyna AUC ↓ 9% 25-deacetylo-ryfampicyna C_{min} NA 25-deacetylo-ryfampicyna C_{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↓ 80% rylpiwiryna C_{min} ↓ 89% rylpiwiryna C_{max} ↓ 69% (indukcja enzymów CYP3A)	Nie podawać rylpiwiryny w skojarzeniu z ryfampicyną, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3).
Ryfapentyna	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie podawać rylpiwiryny w skojarzeniu z ryfapentyną, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3).
ANTYBIOTYKI MAKROLIDOWE		
Klarytromycyna Erytromycyna	Nie badano. Spodziewana jest zwiększona ekspozycja na rylpiwirynę. (hamowanie enzymów CYP3A)	Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia np. azytromycyną.
GLIKOKORTYKOSTEROIDY		
Deksametazon (podawany ogólnie z wyjątkiem dawki jednorazowej)	Nie badano. Spodziewane jest, zależne od dawki, zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego podawania rylpiwiryny z deksametazonem podawanym ogólnie (z wyjątkiem jednorazowego podania), gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3). Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia, szczególnie podczas długotrwałej terapii.

INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Omeprazol*# 20 mg raz na dobę	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C_{min} NA omeprazol C_{max} ↓ 14% rylpiwiryna AUC ↓ 40% rylpiwiryna C_{min} ↓ 33% rylpiwiryna C_{max} ↓ 40% (zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)	Nie podawać rylpiwiryny w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3).
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu. (zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)	
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H_2		
Famotydyna*# 40 mg pojedyncza dawka przyjęta 12 godzin przed rylpiwiryną	rylpiwiryna AUC ↓ 9% rylpiwiryna C_{min} NA rylpiwiryna C_{max} ↔	Należy zachować szczególną ostrożność podczas skojarzonego podawania rylpiwiryny z antagonistami receptora-H_2. Można stosować tylko te leki z grupy antagonistów receptora-H_2, które mogą być podawane raz na dobę. Należy stosować dokładny schemat dawkowania z podawaniem antagonisty receptora-H_2 co najmniej 12 godzin przed lub 4 godziny po podaniu rylpiwiryny.
Famotydyna *# 40 mg pojedyncza dawka przyjęta 2 godziny przed rylpiwiryną	rylpiwiryna AUC ↓ 76% rylpiwiryna C_{min} NA rylpiwiryna C_{max} ↓ 85% (zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)	
Famotydyna *# 40 mg pojedyncza dawka przyjęta 4 godziny po rylpiwirynie	rylpiwiryna AUC ↑ 13% rylpiwiryna C_{min} NA rylpiwiryna C_{max} ↑ 21%	
Cymetydyna Nizatydyna Ranitydyna	Nie badano. (zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)	
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
Środki zobojętniające (np. tlenek glinu lub magnezu, węglan wapnia)	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu. (zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)	Należy zachować szczególną ostrożność podczas skojarzonego podawania rylpiwiryny z lekami zobojętniającymi. Leki zobojętniające należy podawać wyłącznie co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po zastosowaniu rylpiwiryny.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon* 60-100 mg raz na dobę, dawkowanie indywidualne	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C_{min} ↓ 22% R(-) metadon C_{max} ↓ 14% rylpiwiryna AUC ↔* rylpiwiryna C_{min} ↔* rylpiwiryna C_{max} ↔* * na podstawie danych historycznych	Nie jest konieczna modyfikacja dawki na początku podawania metadonu w skojarzeniu z rylpiwiryną. Jednakże zaleca się obserwację kliniczną, gdyż może być konieczna modyfikacja leczenia podtrzymującego metadonem u niektórych pacjentów.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna*	digoksyna AUC ↔ digoksyna C_{min} NA digoksyna C_{max} ↔	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Eteksylan dabigatranu	Nie badano. Nie można wykluczyć ryzyka zwiększenia stężeń dabigatranu w osoczu. (hamowanie glikoproteiny P w jelitach)	Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego podawania rylpiwiryny z eteksylanem dabigatranu.
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina* 850 mg pojedyncza dawka	metformina AUC ↔ metformina C_{min} NA metformina C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca *(Hypericum perforatum)*	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie przyjmować rylpiwiryny w skojarzeniu z produktami zawierającymi ziele dziurawca, gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Paracetamol*# 500 mg pojedyncza dawka	paracetamol AUC ↔ paracetamol C_{min} NA paracetamol C_{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C_{min} ↑ 26% rylpiwiryna C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
DOUSTNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol* 0,035 mg raz na dobę Noretysteron* 1 mg raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↔ etynyloestradiol C_{min} ↔ etynyloestradiol C_{max} ↑ 17% noretysteron AUC ↔ noretysteron C_{min} ↔ noretysteron C_{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↔* rylpiwiryna C_{min} ↔* rylpiwiryna C_{max} ↔* * na podstawie danych historycznych	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Atorwastatyna*# 40 mg raz na dobę	atorwastatyna AUC ↔ atorwastatyna C_{min} ↓ 15% atorwastatyna C_{max} ↑ 35% rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C_{min} ↔ rylpiwiryna C_{max} ↓ 9%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Syldenafil*# 50 mg pojedyncza dawka	syldenafil AUC ↔ syldenafil C_{min} NA syldenafil C_{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C_{min} ↔ rylpiwiryna C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Wardenafil Tadalafil	Nie badano.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

* Interakcje z rylpiwiryną oceniano w badaniu klinicznym. Pozostałe interakcje lekowe są prognostyczne.

\# Badanie interakcji przeprowadzono stosując większą niż zalecane dawki rylpiwiryny i oceniając maksymalny wpływ na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Zalecenia dawkowania odnoszą się do zalecanej dawki mg rylpiwiryny podawanej raz na dobę.

† Badanie interakcji przeprowadzono stosując większą niż zalecane dawki rylpiwiryny.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Dostępne są ograniczone dane dotyczące możliwych interakcji farmakodynamicznych pomiędzy rylpiwiryną a produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QTc w EKG. W badaniu u zdrowych osób zastosowane większe niż terapeutyczna dawki rylpiwiryny (75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę) powodowały wydłużenie odstępu QTc w EKG (patrz punkt 5.1). EDURANT należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z produktami leczniczymi o znanym ryzyku wywoływania częstoskurczu komorowego typu Torsade de pointes.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Umiarkowana ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (od 300 do 1000 wyników ciąż) nie wskazuje na toksyczne działanie rylpiwiryny na płód lub noworodka (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). W czasie ciąży stwierdzano mniejsze ekspozycje na rylpiwirynę, dlatego należy dokładnie monitorować wiremię.

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jeśli to konieczne, można rozważyć zastosowanie rylpiwiryny podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy rylpiwiryna przenika do mleka ludzkiego. Rylpiwiryna przenika do mleka u szczurów. Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka, należy pouczyć matkę, aby nie karmiła piersią podczas stosowania rylpiwiryny.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu rylpiwiryny na płodność u ludzi. Nie stwierdzono w badaniach na zwierzętach istotnego klinicznie wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

EDURANT nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. U niektórych pacjentów stosujących EDURANT stwierdzano jednak zmęczenie, zawroty głowy i senność, co należy wziąć pod uwagę podczas oceny zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn przez pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas programu badań klinicznych (1368 pacjentów z kontrolowanych badań fazy 3. TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE), u 55,7% uczestników wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane (patrz punkt 5.1). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse drug reaction*, ADR) (≥2%) o nasileniu co najmniej umiarkowanym były: depresja (4,1%), ból głowy (3,5%), bezsenność (3,5%), wysypka (2,3%) i ból brzucha (2,0%). Najczęstsze, ciężkie działania niepożądane, związane z leczeniem, stwierdzono u 7 (1,0%) pacjentów otrzymujących rylpiwirynę. U pacjentów otrzymujacych rylpiwirynę i efawirenz mediany czasu, w którym pacjent był narażony na działanie rylpiwiryny i na działanie efawirenzu wynosiły odpowiednio, 104,3 i 104,1 tygodni. Większość działań niepożądanych wystąpiła w pierwszych 48 tygodniach terapii.

Związane z leczeniem, wybrane nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (stopnia 3. lub 4.), uznane za działania niepożądane, stwierdzone u pacjentów leczonych produktem leczniczym EDURANT to: zwiększona aktywność amylazy trzustkowej (3,8%), zwiększona aktywność AspAT (2,3%), zwiększona aktywność AlAT (1,6%), zwiększone stężenie cholesterolu LDL (na czczo, 1,5%), zmniejszenie liczby leukocytów (1,2%), zwiększenie aktywności lipazy (0,9%), zwiększenie stężenia bilirubiny (0,7%), zwiększenie stężenia trójglicerydów (na czczo, 0,6%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (0,1%), zmniejszenie liczby płytek krwi (0,1%) i zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo, 0,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3 zebrano działania niepożądane zgłaszane przez dorosłych pacjentów leczonych rylpiwiryną. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane przez nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych rylpiwiryną
(zbiorcze dane z analizy 96 tygodni badań fazy 3. ECHO i THRIVE) N=686

Klasyfikacja układów i narządów	**Kategoria częstości występowania**	**Działania niepożądane (rylpiwiryna + BR)**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	zmniejszenie liczby leukocytów zmniejszenie stężenia hemoglobiny zmniejszenie liczby płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	zespół reaktywacji immunologicznej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo) zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (na czczo)
	często	zmniejszenie apetytu zwiększenie stężenia trójglicerydów (na czczo)
Zaburzenia psychiczne	bardzo często	bezsenność
	często	niezwykłe sny depresja zaburzenia snu nastrój depresyjny
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy zawroty głowy
	często	senność
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności zwiększona aktywność amylazy trzustkowej
	często	ból brzucha wymioty zwiększona aktywność lipazy dyskomfort w jamie brzusznej suchość w ustach
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferaz
	często	zwiększone stężenie bilirubiny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie

BR=schemat podstawowy
N=liczba badanych

Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych
U pacjentów otrzymujących rylpiwirynę w analizie 96 tygodni badań fazy 3. ECHO i THRIVE średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo) wyniosła 5 mg/dl, HDL (na czczo) 4 mg/dl, LDL (na czczo) 1 mg/dl oraz trójglicerydów (na czczo) -7 mg/dl.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół reaktywacji immunologicznej
U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku od 12 lat do poniżej 18 lat)

Kohorta 1 badania TMC278-C213
Ocena bezpieczeństwa opiera się na analizie z 48 tygodni kohorty 1. jednoramiennego, otwartego badania fazy 2. TMC278-C213, w którym 36 wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo dzieci z zakażeniem HIV-1, o masie co najmniej 32 kg otrzymywało rylpiwirynę (25 mg raz na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretowirusowymi (patrz punkt 5.1). Mediana czasu ekspozycji u pacjentów wyniosła 63,5 tygodni. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych. Nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych w porównaniu z odnotowanymi u dorosłych.

Większość działań niepożądanych miało nasilenie stopnia 1. lub 2. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w kohorcie 1. badania TMC278-C213 (wszystkie stopnie, częstość większa lub równa 10%) były: ból głowy (19,4%), depresja (19,4%), senność (13,9%) i nudności (11,1%). Nie stwierdzono nieprawidowości stopnia 3.-4. w wynikach badań laboratoryjnych AspAT/AlAT ani zwiększenia aktywności aminotransferaz stopnia 3.-4.

W analizie kohorty 1. badania TMC278-C213 przeprowadzonej w tygodniu 240 nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania u młodzieży.

Dzieci (w wieku od 2 lat do poniżej 12 lat)

Kohorta 2 badania TMC278-C213
Kohorta 2 jednoramiennego, otwartego badania fazy 2., TMC278-C213 została zaprojektowana w celu oceny bezpieczeństwa stosowania rylpiwiryny w dawkach dostosowanych do masy ciała 12,5 mg, 15 mg i 25 mg raz na dobę u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, nieleczonych przeciwretrowirusowo (w wieku od 6 lat do mniej niż 12 lat i o masie ciała co najmniej 17 kg) (patrz punkt 5.1). Mediana czasu trwania ekspozycji u pacjentów w 48. tygodniu analizy (w tym w przedłużeniu po 48. tygodniu) wynosiła 69,5 (zakres od 35 do 218) tygodni.

Wszystkie działania niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Działania niepożądane zgłoszone u co najmniej 2 uczestników, niezależnie od ich nasilenia, obejmowały: zmniejszenie apetytu (3/18, 16,7%), wymioty (2/18, 11,1%), zwiększenie aktywności AlAT (2/18, 11,1%), zwiększenie aktywności AspAT (2/18, 11,1%) i wysypkę (2/18, 11,1%). Nie było pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych. Nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych w porównaniu do tych obserwowanych u dorosłych.

TMC278HTX2002
Jednoramienne, otwarte badanie fazy 2., TMC278HTX2002, zostało zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa stosowania rylpiwiryny w dawkach dostosowanych do masy ciała 12,5 mg, 15 mg i 25 mg raz na dobę u pacjentów zakażonych HIV-1 poddanych supresji wirusologicznej (w wieku od 2 lat do mniej niż 12 lat i o masie ciała co najmniej 10 kg) (patrz punkt 5.1). Mediana czasu trwania ekspozycji dla pacjentów w 48. tygodniu analizy wynosiła 48,4 (zakres od 47 do 52) tygodni.

Wszystkie działania niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Działania niepożądane zgłoszone u co najmniej 2 uczestników, niezależnie od nasilenia, obejmowały: wymioty (4/26, 15,4%), ból brzucha (3/26, 11,5%), nudności (2/26, 7,7%), zwiększenie aktywności AlAT (3/26, 11,5%), zwiększenie aktywności AspAT (2/26, 7,7%) i zmniejszenie apetytu (2/26, 7,7%). Nie było pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych. Nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych w porównaniu z tymi obserwowanymi u dorosłych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rylpiwiryny u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała poniżej 14 kg.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C
U otrzymujących rylpiwirynę pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występowała częściej niż u otrzymujących rylpiwirynę pacjentów bez współistniejącego zakażenia. Ta obserwacja dotyczy także grupy otrzymującej efawirenz. Całkowite działanie farmakokinetyczne rylpiwiryny na organizm u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem było podobne do działania u pacjentów bez współistniejącego zakażenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego EDURANT. Doświadczenia dotyczące przedawkowania rylpiwiryny u ludzi są ograniczone. Objawy przedawkowania mogą obejmować ból głowy, nudności, zawroty głowy i (lub) nietypowe sny. Leczenie przedawkowania rylpiwiryny polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego czynności życiowe, w tym monitorowania objawów czynności życiowych i EKG (odstęp QT), oraz na obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum toksykologicznego. Ze względu na to, że rylpiwiryna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby zastosowanie dializoterapii mogło w sposób istotny wpłynąć na usunięcie substancji czynnej z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AG05.

Mechanizm działania

Rylpiwiryna jest diarylopirymidynowym nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) wirusa HIV-1. Działanie rylpiwiryny polega na niekompetycyjnym hamowaniu odwrotnej transkryptazy (RT) wirusa HIV-1. Rylpiwiryna nie hamuje polimeraz α, β i γ ludzkiego DNA komórkowego.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Rylpiwiryna wykazuje działanie przeciwwirusowe na laboratoryjne szczepy HIV-1 dzikiego typu w liniach komórkowych limfocytów T w przebiegu ostrego zakażenia, z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} dla HIV-1/IIIB wynoszącą 0,73 nM (0,27 ng/ml). Chociaż rylpiwiryna wykazuje *in vitro* ograniczone działanie na wirusy HIV-2, z wartościami EC_{50} w zakresie od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml), to nie zaleca się leczenia zakażeń HIV-2 rylpiwiryną ze względu na brak danych klinicznych.

Rylpiwiryna także wykazuje działanie przeciwwirusowe na dużą grupę wyodrębnionych szczepów HIV-1 grupy M (podtypy A, B, C, D, F, G, H), z wartościami EC_{50} w zakresie od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) oraz na szczepy grupy O, z wartościami EC_{50} w zakresie od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml).

Oporność

W hodowlach komórkowych
W warunkach hodowli komórkowych dokonano selekcji szczepów opornych na rylpiwirynę, począwszy od dzikich typów wirusów HIV-1 różnego pochodzenia i różnych podtypów, aż po wirusy HIV-1 oporne na NNRTI. Najczęściej stwierdzanymi mutacjami związanymi z opornością, które się ujawniały, były: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

Oporność na rylpiwirynę określono jako krotność zmiany (ang. *Fold change,* FC) wartości EC_{50} powyżej biologicznej wartości odcięcia (ang. *Biological cut-off,* BCO) w teście.

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni
W analizie oporności zastosowano szerszą definicję niepowodzenia wirusologicznego niż stosowaną w pierwszorzędowej analizie skuteczności. W zbiorczej analizie oporności z 48 tygodni badań fazy 3., u 62 (z całkowitej liczby 72) badanych, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe w grupie otrzymującej rylpiwirynę, występowała oporność na początku leczenia i w momencie stwierdzenia niepowodzenia. W tej analizie mutacje związane z opornością (ang. *Resistance-associated mutations,* RAM) na NNRTI, ujawniające się w co najmniej 2 niepowodzeniach wirusologicznych podczas stosowania rylpiwiryny to: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. W badaniach tych występowanie mutacji V90I i V189I na początku nie wpływało na odpowiedź. Substytucja E138K występowała najczęściej podczas terapii rylpiwiryną, często jednocześnie z substytucją M184I. W analizie z 48 tygodni, 31 z 62 niepowodzeń wirusologicznych podczas stosowania rylpiwiryny miało jednocześnie mutacje RAM na NNRTI i NRTI; 17 z tych 31 miało jednocześnie E138K i M184I. Takie same mutacje występowały najczęściej w analizach z 48 i 96 tygodni.

W zbiorczej analizie oporności w 96. tygodniu odnotowano mniejsze odsetki niepowodzeń wirusologicznych w drugim 48-tygodniowym okresie leczenia niż podczas pierwszych 48 tygodni leczenia. W analizie od tygodnia 48. do tygodnia 96. odnotowano dodatkowe niepowodzenia

wirusologiczne: 24 (3,5%) i 14 (2,1%) odpowiednio, w grupach otrzymujących rylpiwirynę i efawirenz. Z tych niepowodzeń wirusologicznych odpowiednio, 9 z 24 i 4 z 14 wystąpiło u pacjentów z wyjściową wiremią <100 000 kopii/ml.

Dzieci i młodzież wcześniej nieleczone w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat
W 240-tygodniowej analizie oporności w kohorcie 1. badania TMC278-C213 mutacje związane z opornością na rylpiwirynę (RAM) zaobserwowano u 46,7% (7/15) pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym i danymi genotypowymi po rozpoczęciu badania. Wszyscy pacjenci z mutacją RAM na rylpiwirynę mieli także co najmniej 1 mutację RAM związaną z NRTI w ostatnim punkcie czasowym po rozpoczęciu badania z danymi genotypowymi.

Dzieci wcześniej nieleczone w wieku od 6 lat do mniej niż 12 lat
W końcowej analizie oporności badania TMC278-C213 dla kohorty 2, mutacje związane z opornością na rylpiwirynę (RAM) zaobserwowano u 83,3% (5/6) pacjentów z danymi genotypowymi po rozpoczęciu badania; spośród nich 2/6 wystąpiło w ciągu pierwszych 48 tygodni, a 4 pacjentów z mutacją RAM na rylpiwirynę miało również co najmniej 1 mutację RAM związaną z NRTI w ostatnim punkcie czasowym po rozpoczęciu badania z danymi genotypowymi.

Dzieci w wieku od 2 lat do mniej niż 12 lat poddane supresji wirusologicznej
U żadnego uczestnika badania TMC278HTX2002 nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne i nie zaobserwowano oporności związanej z leczeniem.

Uwzględniając wszystkie dostępne dane *in vitro* i *in vivo* u wcześniej nieleczonych osób, następujące mutacje związane z opornością mogą wpływać na działanie rylpiwiryny, jeśli występują na początku leczenia: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I i M230L. Te związane z opornością na rylpiwirynę mutacje mogą być jedynie wskazówką podczas stosowania produktu leczniczego EDURANT u wcześniej nieleczonych osób. Te związane z opornością mutacje pochodzą z badań *in vivo*, obejmujących tylko osoby wcześniej nieleczone, i dlatego nie można stosować tych danych do prognozowania skuteczności rylpiwiryny u osób, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe obejmujące leki przeciwretrowirusowe.

Podobnie jak w przypadku innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, stosując EDURANT należy kierować się badaniami oporności.

Oporność krzyżowa

Wirusy z ukierunkowaną mutacją związaną z opornością na NNRTI
Rylpiwiryna wykazała działanie przeciwwirusowe na 64 (96%) spośród 67 rekombinowanych laboratoryjnie szczepów HIV-1 z jedną mutacją, związaną z opornością w pozycjach RT związanych z opornością na NNRTI, w tym najczęściej znajdowanych K103N i Y181C. Pojedyncze mutacje związane z opornością, polegającą na utracie wrażliwości na rylpiwirynę, to: K101P, Y181I i Y181V. Substytucja K103N nie skutkowała sama w sobie zmniejszoną wrażliwością na rylpiwirynę, ale występowanie jednocześnie substytucji K103N i L100I powodowało siedmiokrotne zmniejszenie wrażliwości na rylpiwirynę.

Rekombinowane wyodrębnione szczepy kliniczne
Wrażliwość na rylpiwirynę (FC ≤ BCO) utrzymywała się u 62% z 4786 rekombinowanych wyodrębnionych szczepów klinicznych HIV-1 opornych na efawirenz i (lub) newirapinę.

Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci zakażeni HIV-1
W zbiorczej analizie oporności z 96 tygodni badań fazy 3. (ECHO i THRIVE), spośród 86 badanych, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe rylpiwiryną, stwierdzono oporność na leczenie rylpiwiryną u 42 pacjentów (analiza genotypów). U tych pacjentów odnotowano fenotypową oporność krzyżową na inne leki NNRTI: etrawirynę 32/42, efawirenz 30/42 i newirapinę 16/42. U pacjentów z wyjściową wiremią ≤100 000 kopii/ml, u 9 z 27 pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym na rylpiwirynie wykazano oporność na leczenie rylpiwiryną (analiza genotypów), z następującą

częstością fenotypowej oporności krzyżowej: etrawiryna 4/9, efawirenz 3/9 i newirapina 1/9.

Wpływ na elektrokardiogram

Wpływ rylpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę na odstęp QTcF oceniano w randomizowanym, skrzyżowanym badaniu z podawaniem placebo i aktywnej kontroli (moksyfloksacyna 400 mg raz na dobę) u 60 zdrowych dorosłych osób, u których wykonano 13 pomiarów w ciągu doby w stanie stacjonarnym. Stosowanie produktu leczniczego EDURANT w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie wiązało się z klinicznie istotnym wpływem na odstęp QTc.

Gdy badano stosowanie większych od terapeutycznych dawek, 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę rylpiwiryny, u zdrowych dorosłych osób, maksymalne dopasowane czasowo (95% górna granica przedziału ufności) różnice odstępu QTcF w porównaniu do placebo po korekcie dokonanej na początku, wynosiły odpowiednio, 10,7 (15,3) i 23,3 (28,4) ms. Stężenie maksymalne C_{max} w stanie stacjonarnym podczas podawania rylpiwiryny w dawkach 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę było odpowiednio, około 2,6- i 6,7-krotnie wyższe niż podczas podawania rylpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Wcześniej nieleczeni dorośli

Dowody skuteczności rylpiwiryny oparte są na analizach danych z 96 tygodni z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, z aktywną kontrolą, badań fazy 3. TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE). Badania były identycznie zaprojektowane, z różnicą w podstawowym schemacie terapii (ang. *background regimen,* BR). W analizie skuteczności po 96 tygodniach porównywano odsetek odpowiedzi wirusologicznej [potwierdzenie niewykrywalności miana wirusa (<50 kopii/ml RNA HIV-1)] u pacjentów otrzymujących rylpiwirynę w dawce 25 mg raz na dobę razem ze schematem podstawowym, z odsetkiem odpowiedzi u pacjentów otrzymujących efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę razem ze schematem podstawowym. Stwierdzono podobną skuteczność rylpiwiryny w każdym z badań, nie gorszą niż efawirenzu.

Nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo pacjentów zakażonych HIV-1 kwalifikowano do badania, jeśli miano wirusa wynosiło ≥5000 kopii/ml RNA HIV-1 oraz dobierano pod względem wrażliwości na N(t)RTI i braku ukierunkowanych mutacji związanych z opornością na NNRTI. W badaniu ECHO schemat podstawowy leczenia zawierał leki z grupy N(t)RTI: fumaran tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną. W badaniu THRIVE schemat podstawowy składał się z 2 wybieranych przez badacza N(t)RTI: fumaranu tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną lub zydowudyny z lamiwudyną, lub abakawiru z lamiwudyną. W badaniu ECHO podczas randomizacji dokonywano stratyfikacji pod względem oznaczonego miana wirusa. W badaniu THRIVE podczas randomizacji dokonywano stratyfikacji pod względem oznaczonego miana wirusa i schematu podstawowego N(t)RTI.

Analiza ta objęła 690 pacjentów z badania ECHO i 678 pacjentów z badania THRIVE, którzy ukończyli 96-tygodniowe leczenie lub przerwali je wcześniej.

Po przeprowadzeniu zbiorczej analizy badań ECHO i THRIVE stwierdzono, że dane demograficzne i charakterystyka początkowa były równoważne w grupach otrzymujących rylpiwirynę i efawirenz. Tabela 4 przedstawia wybrane dane oraz charakterystyki początkowe choroby u pacjentów w grupach otrzymujących rylpiwirynę i efawirenz.

Tabela 4. Charakterystyki początkowe choroby u nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo dorosłych osób zakażonych HIV-1 w badaniach ECHO i THRIVE (analiza zbiorcza)		
Charakterystyka początkowa choroby	**Zbiorcze dane z badań ECHO i THRIVE**	
	Rylpiwiryna + BR N=686	**Efawirenz + BR N=682**
Mediana początkowej wiremii RNA HIV-1 (zakres), log_{10} kopii/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Mediana początkowej liczby komórek $CD4^+$ (zakres), $\times 10^6$/l	249 (1-888)	260 (1-1137)
Odsetek badanych: z jednoczesnym zakażeniem WZW typu B lub C	7,3%	9,5%
Odsetek pacjentów otrzymujących następujące schematy podstawowe:		
fumaran tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną	80,2%	80,1%
zydowudyna z lamiwudyną	14,7%	15,1%
abakawir z lamiwudyną	5,1%	4,8%

BR=schemat podstawowy

W tabeli 5 poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności zbiorczych danych z 48 i 96 tygodni badań ECHO i THRIVE u pacjentów leczonych rylpiwiryną i efawirenzem. Odsetek odpowiedzi (potwierdzona nieoznaczalna wiremia <50 kopii/ml RNA HIV-1) w tygodniu 96. był porównywalny pomiędzy grupami otrzymującymi rylpiwirynę i efawirenz. Częstość niepowodzeń wirusologicznych była większa w grupie otrzymującej rylpiwirynę niż w grupie otrzymującej efawirenz w tygodniu 96.; jednakże większość niepowodzeń wirusologicznych wystąpiła podczas pierwszych 48 tygodni terapii. Rezygnacje z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, notowane w tygodniu 96., były częstsze w grupie efawirenzu w niż w grupie otrzymującej rylpiwirynę. Większość tych rezygnacji z leczenia wystąpiła podczas pierwszych 48 tygodni terapii.

Tabela 5. Rezultaty wirusologiczne u dorosłych pacjentów w badaniach ECHO i THRIVE (analiza danych zbiorczych po 48 tygodniach (główna) i 96 tygodniach; ITT-TLOVR*)						
	Wynik analizy 48 tygodni			***Wynik analizy 96 tygodni***		
	Rylpiwiryna + BR N=686	**Efawirenz + BR N=682**	**Stwierdzona różnica (95% CI)±**	**Rylpiwiryna + BR N=686**	**Efawirenz + BR N=682**	**Stwierdzona różnica (95% CI)±**
Odpowiedź (potwierdzona wiremia <50 kopii/ml RNA HIV-1)§#	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Brak odpowiedzi						
Niepowodzenie leczenia przeciwwirusowego†						
Zbiorczo	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
>100 000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Zgon	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Rezygnacja z leczenia niewynikająca ze zdarzenia niepożądanego¶	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND

Odpowiedź wg podkategorii						
Wg początkowego NRTI						
Tenofowir/ emtrycytabina	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
Zydowudyna/ lamiwudyna	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
Abakawir/lamiwudyna	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
Wg początkowego miana wirusa (kopii/ml)						
≤100 000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
>100 000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0;1,5)
Wg początkowej liczby CD4 (x 10^6 komórek/l)						
<50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR=schemat podstawowy; CI=przedział ufności; N=liczba badanych w grupie terapeutycznej; ND= nie określono.

* Czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej w grupie leczonej (ang. *intent-to-treat time to loss of wirologic response*).

± Na podstawie przybliżenia rozkładu normalnego.

§ U osób badanych wystąpiła odpowiedź wirusologiczna (dwa następujące po sobie wyniki wiremii <50 kopii/ml) i utrzymała się do tygodnia 48.

Prognozowana różnica w częstości odpowiedzi (95% CI) dla analizy 48 tygodni: 1,6% (-2,2%; 5,3%) oraz dla analizy 96 tygodni: -0,4% (-4,6%; 3,8%)); dla obu wartość $p < 0,0001$ (margines nie mniejszej skuteczności na poziomie 12%) z modelu regresji logistycznej, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji i badania.

† Niepowodzenie wirusologiczne w zbiorczej analizie: osoby z nawrotami (potwierdzona wiremia ≥50 kopii/ml po okresie odpowiedzi) lub osoby, które nie osiągnęły nigdy supresji (brak potwierdzonej wiremii <50 kopii/ml, zarówno w trakcie leczenia, jak i po przerwaniu leczenia z powodu braku lub utraty skuteczności).

¶ np. niezgłoszenie się na kolejne wizyty, brak współpracy, wycofanie zgody.

Po 96 tygodniach w zbiorczej analizie badań ECHO i THRIVE stwierdzono, że średnia zmiana w porównaniu do stanu wyjściowego liczby komórek $CD4^+$ wyniosła $+228 \times 10^6$/l w grupie otrzymującej rylpiwirynę i $+219 \times 10^6$ komórek/l w grupie otrzymującej efawirenz [szacowana różnica w leczeniu (95% CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

W tabeli 6 przedstawiono wyniki oporności ze zbiorczej analizy oporności po 96 tygodniach u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe, jak zdefiniowano w protokole, oraz pary genotypów (na początku i po niepowodzeniu).

Tabela 6. Wyniki oporności po zastosowaniu schematu podstawowego NRTI (analiza oporności po 96 tygodniach ze zbiorczych danych z badań ECHO i THRIVE)

	tenofowir z emtrycytabiną	zydowudyna z lamiwudyną	abakawir z lamiwudyną	wszystkie*
Leczenie rylpiwiryną				
Oporność# na emtrycytabinę/lamiwudynę % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Oporność na rylpiwirynę % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Leczenie efawirenzem				
Oporność na emtrycytabinę/lamiwudynę % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Oporność na efawirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Liczba pacjentów, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe i pary genotypów (na początku i po niepowodzeniu) wynosiła 71, 11 i 4 po zastosowaniu rylpiwiryny oraz 30, 10 i 2 po zastosowaniu efawirenzu, w schematach zawierających odpowiednio: tenofowir z emtrycytabiną, zydowudynę z lamiwudyną i abakawir z lamiwudyną.

\# Oporność definiowano jako ujawnienie się po niepowodzeniu jakiejkolwiek mutacji związanej z opornością.

U pacjentów, u których nie powiodło się leczenie rylpiwiryną i u których rozwinęła się oporność na rylpiwirynę, stwierdzano zwykle oporność krzyżową na inne zarejestrowane NNRTI (etrawiryna, efawirenz, newirapina).

Badanie TMC278-C204 było randomizowanym badaniem fazy 2b, z aktywną kontrolą, prowadzonym u nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo pacjentów zakażonych HIV-1. Badanie składało się z 2 części: wstępnej, częściowo zaślepionej, fazy ustalania dawki (zaślepione dawki rylpiwiryny), trwającej do 96 tygodni, i z następującej po niej długotrwałej fazy otwartej. W otwartej fazie badania pacjentom na początku losowo przydzielano jedną z trzech dawek rylpiwiryny i podawano ją raz na dobę, oprócz leków schematu podstawowego, aż do czasu, gdy wszyscy zaczęli otrzymywać raz na dobę, oprócz leków schematu podstawowego, dawkę rylpiwiryny wynoszącą 25 mg, wybraną do stosowania w badaniach fazy 3. Pacjenci w grupie kontrolnej w obu częściach badania otrzymywali efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę, oprócz leków schematu podstawowego. Schemat podstawowy zawierał 2 wybrane przez badacza leki z grupy N(t)RTI: zydowudynę z lamiwudyną lub fumaran tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną.

Do badania TMC278-C204 zakwalifikowano 368 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, z mianem wirusa ≥5000 kopii RNA HIV-1/ml, otrzymujących poprzednio ≤2 tygodnie lek z grupy N(t)RTI lub inhibitor proteazy, niestosujących wcześniej NNRTI i dobranych pod względem wrażliwości na N(t)RTI i braku specyficznych mutacji związanych z opornością na NNRTI.

Po 96 tygodniach odsetek pacjentów, u których miano wirusa było < 50 kopii RNA HIV-1/ml, otrzymujących rylpiwirynę w dawce 25 mg (N=93) wyniósł 76%, a pacjentów otrzymujących efawirenz (N=89) – 71%. Średnia zmiana z punktu początkowego liczby komórek CD4+ wyniosła 146×10^6 komórek/l u pacjentów otrzymujących rylpiwirynę w dawce 25 mg i 160×10^6/l u pacjentów otrzymujących efawirenz.

Wśród pacjentów, u których w 96. tygodniu wystąpiła odpowiedź, 74% pacjentów otrzymujących rylpiwirynę miało nieoznaczalne miano wirusa (<50 kopii/ml RNA HIV-1 w tygodniu 240. w porównaniu z 81% pacjentów otrzymujących efawirenz. W analizach 240 tygodni nie stwierdzono problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież wcześniej nieleczone w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat
Właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i skuteczność rylpiwiryny w dawce 25 mg stosowanej raz na dobę, w skojarzeniu ze schematem podstawowym wybieranym przez badacza, zawierającym dwa leki NRTI, oceniano w kohorcie 1. badania TMC278-C213. Było to jednoramienne, otwarte badanie fazy 2., przeprowadzone u wcześniej nieleczonej przeciwretrowirusowo młodzieży z zakażeniem HIV-1 o masie ciała co najmniej 32 kg. Analiza obejmowała 36 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 48 tygodni leczenia lub przerwali leczenie wcześniej.

Mediana wieku u 36 pacjentów wyniosła 14,5 lat (zakres: od 12 do 17 lat) i 55,6% stanowiły dziewczęta, 88,9% było rasy czarnej oraz 11,1% azjatyckiej. Mediana miana RNA HIV-1 w osoczu na początku badania wyniosła 4,8 $\log_{10}$ kopii na ml, a mediana liczby komórek CD4+ na początku badania wyniosła 414 x 10^6 komórek/l (zakres: od 25 do 983 x 10^6 komórek/l).

Tabela 7 podsumowuje wyniki wirusologiczne z 48. tygodnia i 240. tygodnia z badania TMC278-C213 dla kohorty 1. Sześciu pacjentów przerwało leczenie z powodu niepowodzenia wirusologicznego do 48 tygodnia, a 3 pacjentów przerwało leczenie po tygodniu 48. Jeden pacjent

przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego w 48. tygodniu, a żaden inny pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w analizie 240. tygodnia.

Tabela 7: Wyniki wirusologiczne u młodzieży w badaniu TMC278-C213 dla kohorty 1.- analiza 48. i 240. tygodnia; ITT-TLOVR *

	Tydzień 48 N=36	**Tydzień 240 N=32**
Odpowiedź (potwierdzona <50 RNA HIV-1 kopii/ml)§	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤100 000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
>100 000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Brak odpowiedzi		
Niepowodzenie wirusologiczne±		
Zbiorczo	22,2% (8/36)	50% (16/32)
≤100 000	17,9% (5/28)	48% (12/25)
>100 000	37,5% (3/8)	57,1% (4/7)
Zwiększenie liczby komórek CD4+ (średnia)	201,2 x 10^6 komórek/l	113,6 x 10^6 komórek/l

N = liczba osób w badanej grupie.

* Czas z zamiarem leczenia (ITT) do utraty odpowiedzi wirusologicznej.

§ Badani uzyskali odpowiedź wirusologiczną (dwa kolejne miana wirusa <50 kopii / ml) i utrzymali ją do tygodnia 48. i tygodnia 240.

± Niepowodzenie wirusologiczne w analizie skuteczności: obejmuje osoby, które miały nawrót (potwierdzone miano wirusa ≥ 50 kopii/ml po uzyskaniu odpowiedzi) lub które nigdy nie uzyskały supresji (brak potwierdzonego miana wirusa < 50 kopii/ml, w trakcie leczenia lub po przerwaniu leczenia z powodu braku lub utraty skuteczności).

Dzieci wcześniej nieleczone w wieku od 6 lat do mniej niż 12 lat

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność rylpiwiryny w dawkach dostosowanych do masy ciała 12,5 mg, 15 mg i 25 mg raz na dobę, w skojarzeniu z wybranym przez badacza BR zawierającym dwa NRTI, oceniano w kohorcie 2. badania TMC278-C213, jednoramiennego, otwartego badania fazy 2. u nieleczonych przeciwretrowirusowo pacjentów z grupy dzieci, zakażonych HIV-1 w wieku od 6 do mniej niż 12 lat i o masie ciała co najmniej 17 kg. Analiza w 48. tygodniu obejmowała 18 uczestników, 17 (94,4%) uczestników ukończyło 48-tygodniowy okres leczenia, a 1 (5,6%) uczestnik przedwcześnie przerwał badanie z powodu osiągnięcia wirusologicznego punktu końcowego. Mediana wieku 18 pacjentów wynosiła 9,0 lat (zakres od 6 do 11 lat), a mediana masy ciała na początku badania wynosiła 25 kg (zakres od 17 do 51 kg). 88,9% badanych było rasy czarnej, a 38,9% stanowiły dziewczęta. Mediana wyjściowego miana wirusa w osoczu wynosiła 55 400 (zakres 567-149 000) kopii/ml, a mediana bezwzględnej wyjściowej liczby komórek CD4+ wynosiła 432,5 × 10^6 komórek/l (zakres 12-2 068 × 10^6 komórek/l).

Liczba pacjentów z HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48. tygodniu wynosiła 13/18 (72,2%), podczas gdy 3/18 (16,7%) pacjentów miało HIV-1 RNA≥50 kopii/ml w 48. tygodniu. U dwóch pacjentów brakowało danych dotyczących miana wirusa w 48. tygodniu, ale pozostali oni w badaniu. Miano wirusa u tych 2 uczestników wynosiło <50 kopii/ml po 48. tygodniu. Mediana wzrostu liczby komórek CD4+ od wartości wyjściowej wynosiła 220 × 10^6 komórek/l (zakres od -520 do 635 × 10^6 komórek/l) w 48. tygodniu.

Dzieci z supresją wirusologiczną (w wieku od 2 lat do mniej niż 12 lat)

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność rylpiwiryny w dawkach dostosowanych do masy ciała 12,5 mg, 15 mg i 25 mg raz na dobę, w skojarzeniu z wybranym przez badacza BR, oceniano w badaniu TMC278HTX2002, jednoramiennym, otwartym badaniu fazy 2. u pacjentów z grupy dzieci zakażonych wirusem HIV-1 w wieku od 2 lat do mniej niż 12 lat i o masie ciała co

najmniej 10 kg, u których uzyskano supresję wirusologiczną. Wszyscy uczestnicy ukończyli 48-tygodniowe leczenie.

Mediana wieku 26 uczestników wynosiła 9,9 lat, 61,5% stanowili chłopcy, 50% osoby rasy czarnej, 26,9% osoby rasy azjatyckiej i 23,1% osoby rasy białej. Mediana masy ciała na początku badania wynosiła 28,1 kg (zakres od 16 do 60 kg). Wyjściowe miano wirusa HIV-1 w osoczu było niewykrywalne (<50 kopii/ml) u 25 (96,2%) uczestników, a u 1 (3,8%) uczestnika wyjściowe miano wirusa w osoczu wynosiło ≥50 kopii/ml (125 kopii/ml). Mediana bezwzględnej wyjściowej liczby komórek CD4+ wynosiła 881,5 × 10^6 komórek/l (zakres od 458 do 1327 × 10^6 komórek/l).

U wszystkich 26 pacjentów leczonych rylpiwiryną (w skojarzeniu z BR) utrzymywała się supresja wirusologiczna (miano wirusa w osoczu <50 kopii/ml) w 48. tygodniu. Mediana zmiany liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 27,5 × 10^6 komórek/l (zakres od -275 do 279 × 10^6 komórek/l) w 48. tygodniu.

Ciąża
Rylpiwiryna w skojarzeniu ze schematem podstawowym była oceniana w badaniu klinicznym u 19 kobiet w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz po porodzie. Dane farmakokinetyczne wykazały, że całkowita ekspozycja (AUC) na rylpiwirynę jako składnika schematu przeciwretrowirusowego była o około 30% mniejsza podczas ciąży w porównaniu z okresem poporodowym (6-12 tygodni). Odpowiedź wirusologiczna była zasadniczo zachowana w czasie całego badania: z 12 osób które ukończyły badanie, 10 osób miało supresję na końcu badania; u pozostałych 2 osób stwierdzono zwiększenie wiremii tylko po porodzie, u przynajmniej 1 osoby z powodu przypuszczalnie niepełnego przestrzegania zaleceń terapii. Nie doszło do przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 10 dzieci urodzonych przez matki, które ukończyły badanie i których status HIV był dostępny. Rylpiwiryna była dobrze tolerowana w czasie ciąży i po porodzie. Nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa rylpiwiryny u dorosłych osób z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne rylpiwiryny oceniano u dorosłych zdrowych osób oraz u wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo i poddanych supresji wirusologicznej pacjentów zakażonych HIV-1 w wieku ≥6 lat i o masie ciała ≥16 kg. Ekspozycja na rylpiwirynę była ogólnie mniejsza u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 niż u osób zdrowych.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie rylpiwiryny w osoczu jest osiągane zwykle w ciągu 4-5 godzin. Bezwzględna biodostępność produktu leczniczego EDURANT jest nieznana.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

Całkowity wpływ rylpiwiryny na organizm podczas przyjmowania na czczo produktu leczniczego EDURANT był około 40% mniejszy niż podczas przyjmowania ze zwykłym posiłkiem (533 kcal) czy z bogatym w tłuszcze wysokokalorycznym posiłkiem (928 kcal). Gdy EDURANT przyjmowano tylko z bogatobiałkowym napojem odżywczym, całkowity wpływ na organizm był o 50% mniejszy, niż gdy był przyjmowany z posiłkiem. EDURANT należy przyjmować razem z posiłkiem, aby uzyskać optymalne wchłanianie.

Podawanie tabletek 2,5 mg rozproszonych w wodzie na czczo lub po spożyciu jogurtu skutkowało odpowiednio, o 31% i 28% niższą ekspozycją w porównaniu z podawaniem po normalnym, kalorycznym posiłku (533 kcal). Przyjmowanie produktu leczniczego EDURANT na czczo lub tylko z napojem odżywczym lub jogurtem może powodować zmniejszenie stężenia rylpiwiryny w osoczu, co może prowadzić do osłabienia działania terapeutycznego produktu leczniczego EDURANT (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Rylpiwiryna w około 99,7% wiąże się *in vitro* z białkami osocza, głównie z albuminami. Nie badano u ludzi rozmieszczenia rylpiwiryny w innych kompartmentach niż osocze (np. płyn mózgowo-rdzeniowy, wydzieliny narządów płciowych).

Metabolizm

Badania *in vitro* wskazują, że rylpiwiryna jest metabolizowana głównie w procesie oksydacji z udziałem cytochromu P450 (CYP) 3A.

Eliminacja

Okres półtrwania rylpiwiryny w końcowej fazie eliminacji wynosi około 45 godzin. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki rylpiwiryny znakowanej izotopem ^{14}C, w kale i w moczu wykrywa się odpowiednio, około 85% i 6,1% promieniotwórczości. Około 25% podanej dawki rylpiwiryny jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej. Tylko śladowe ilości niezmienionej rylpiwiryny (<1% dawki) wykryto w moczu.

Dodatkowe informacje o szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież
Farmakokinetyka rylpiwiryny u wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo lub poddanych supresji wirusologicznej pacjentów z grupy dzieci i młodzieży zakażonych wirusem HIV-1 w wieku od 6 lat do mniej niż 18 lat o masie ciała co najmniej 16 kg, otrzymujących zalecany schemat dawkowania rylpiwiryny w zależności od masy ciała, była porównywalna lub wyższa (tj. AUC jest o 39% wyższe, na podstawie modelowania farmakokinetycznego) w odniesieniu do farmakokinetyki rylpiwiryny u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1.

Farmakokinetyka rylpiwiryny u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub o masie ciała poniżej 16 kg nie została formalnie oceniona u pacjentów.

Płeć
Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic właściwości farmakokinetycznych rylpiwiryny u mężczyzn i kobiet.

Rasa
Analiza właściwości farmakokinetycznych u osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że rasa nie ma istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na rylpiwirynę.

Zaburzenia czynności wątroby
Rylpiwiryna jest metabolizowana i eliminowana głównie przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek, porównującym ośmiu pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), z dopasowaną ośmioosobową grupą kontrolną, i ośmiu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), z dopasowaną ośmioosobową grupą kontrolną, stwierdzono, że całkowity wpływ rylpiwiryny na organizm jest większy o 47% u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby i większy o 5% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże nie można wykluczyć, że całkowity wpływ na organizm czynnej farmakologicznie, niezwiązanej rylpiwiryny będzie zwiększony u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki, lecz zalecane jest zachowanie ostrożności. Nie badano produktu leczniczego EDURANT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C
Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała, że współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C nie ma istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na rylpiwirynę.

Zaburzenia czynności nerek
Nie badano właściwości farmakokinetycznych rylpiwiryny u pacjentów z niewydolnością nerek. Wydalanie rylpiwiryny przez nerki jest nieistotne. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek należy stosować EDURANT z ostrożnością, gdyż stężenia w osoczu mogą zwiększyć się z powodu wtórnych do dysfunkcji nerek zmian wchłaniania, dystrybucji i (lub) metabolizmu leku. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, produkt leczniczy EDURANT można tylko wtedy stosować w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A, gdy korzyść przeważa ryzyko.
Ze względu na to, że rylpiwiryna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej mogło w sposób istotny wpłynąć na usunięcie jej z organizmu (patrz punkt 4.2).

Ciąża i połóg
Ekspozycja na całkowitą rylpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg jako składnik schematu przeciwretrowirusowego, była mniejsza podczas ciąży (podobnie podczas drugiego i trzeciego trymestru) w porównaniu z okresem poporodowym (patrz tabela 8). Zmniejszenie parametrów farmakokinetycznych niezwiązanej (tj. czynnej) rylpiwiryny w czasie ciąży w porównaniu z okresem poporodowym było mniej widoczne niż dla całkowitej rylpiwiryny.

U kobiet otrzymujących rylpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg podczas drugiego trymestru ciąży, średnie wartości wewnątrzosobnicze C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} całkowitej rylpiwiryny były odpowiednio, o 21%, 29% i 35% mniejsze w porównaniu do okresu poporodowego; podczas trzeciego trymestru ciąży, średnie wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} były odpowiednio o 20%, 31% i 42% mniejsze w porównaniu do okresu poporodowego.

Tabela 8: Parametry farmakokinetyczne całkowitej rylpiwiryny podawanej raz na dobę w dawce 25 mg jako składnika schematu przeciwretrowirusowego, podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i w okresie poporodowym

Farmakokinetyka całkowitej rylpiwiryny (średnia ± SD, t_{max}: mediana [zakres])	**Połóg (6-12 tygodni) (n=11)**	**Drugi trymestr ciąży (n=15)**	**Trzeci trymestr ciąży (n=13)**
C_{min}, ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max}, ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max}, h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h}, ng.h/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szkodliwość dawek powtarzalnych

U gryzoni obserwowano szkodliwe działanie na wątrobę związane z indukcją enzymów wątrobowych. U psów stwierdzano działania podobne do cholestazy.

Badania szkodliwego wpływu na reprodukcję

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na zarodki, płody czy reprodukcję.
Nie stwierdzono teratogenności rylpiwiryny u szczurów i królików. Po podaniu w dawek (określonych na podstawie pola powierzchni pod krzywą AUC) niewywołujących zauważalnych działań niepożądanych (ang. *No Observed Adverse Effects Levels,* NOAEL) całkowity wpływ na organizm, obserwowany u zarodków i płodów szczurów i królików, był odpowiednio, 15- i 70-krotnie większy niż taki wpływ u ludzi (w wieku więcej niż 12 lat) po podaniu zalecanej dawki.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Badania nad działaniem rakotwórczym rylpiwiryny przeprowadzono podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną, przez zgłębnik. Dla najmniejszych ocenianych dawek w badaniach działania rakotwórczego, całkowity wpływ rylpiwiryny na organizm (określony na podstawie pola powierzchni pod krzywą AUC) był ponad 12-krotnie (myszy) i ponad 1,4-krotnie (szczury) większy niż spodziewana ekspozycja u ludzi w zalecanej dawce. U szczurów nie stwierdzono występowania związanych z lekiem nowotworów. U myszy zaobserwowano nowotwory wątrobowokomórkowe zarówno u samców jak i samic. Zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe u myszy mogą być charakterystyczne dla gryzoni.

W przeprowadzonym *in vitro* teście Amesa z aktywacją metaboliczną lub bez, rylpiwiryna nie wywoływała mutacji powrotnych. Otrzymano również wynik negatywny w przeprowadzonym *in vitro* teście chłoniaka u myszy, wykrywającym działanie klastogenne. Rylpiwiryna nie indukowała uszkodzeń chromosomów w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kroskarmeloza sodowa (E468)
Laktoza jednowodna
Mannitol (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Polisorbat 20
Powidon K30 (E1201)
Sodu laurylosiarczan (E487)
Sodu stearylofumaran

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowany jednostkowy blister Aluminium/Aluminium, bezpieczny dla dzieci, ze środkiem osuszającym, osadzonym w warstwie wewnętrznej i zrywalnej folii aluminiowo-papierowej. Każdy blister zawiera 10 x 1 tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej. Każde pudełko zawiera 90 x 1 tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/736/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 listopada 2011
Data przedłużenia pozwolenia: 22 lipca 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.04.2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https:/www.ema.europa.eu.