

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EDURANT, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg ryłpiwiryny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 6,4 mm z wytłoczonym oznakowaniem „TMC” po jednej stronie i „25” 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) dorosłych, dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 25 kg, bez znanych mutacji związanych z opornością na nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), oraz z wiramią $\leq 100\,000$ 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

Zalecaną dawką produktu leczniczego EDURANT u dorosłych, dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 25 kg jest **jedna** tabletki 25 mg podawana raz na dobę. EDURANT **należy podawać razem z posiłkiem** (patrz punkt 5.2).

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

EDURANT jest również dostępny w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej o mocy 2,5 mg dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 14 kg i mniejszej niż 25 kg. Zalecane dawkowanie produktu EDURANT u tych pacjentów jest oparte na masie ciała. 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.

Dostosowanie dawki

U pacjentów otrzymujących jednocześnie ryfabutynę należy zwiększyć dawkę produktu EDURANT do 50 mg (dwie tabletki po 25 mg) przyjmowanych raz na dobę. Jeśli jednoczesne podawanie ryfabutyny zostanie przerywane, należy zmniejszyć dawkę produktu EDURANT do 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli od pominięcia dawki produktu leczniczego EDURANT upłynęło nie więcej niż 12 godzin, 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 tabletkę 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

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów w wieku >65 lat są ograniczone. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). W tej grupie pacjentów EDURANT należy stosować z ostrożnością.

Zaburzenia czynności nerek

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

Leczenie ryłpiwiryną powodowało na początku 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 EDURANT 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 ryłpiwirynę, dlatego należy dokładnie monitorować wiremę. Alternatywnie, należy rozważyć przestawienie na inny schemat terapii przeciwwirusowej (patrz punkty 4.4, 4.6, 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

EDURANT należy podawać doustnie, raz dziennie **wraz z posiłkiem** (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby tabletki powlekane połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy żuć ani kruszyć.

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 ryłpiwiryiny 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 jakimkolwiek innemu leczeniu przeciwretrowirusowemu. Przedstawiona w punkcie 5.1 lista mutacji związanych z opornością na ryłpiwirynę 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 ryłpiwiryną dorosłych pacjentów z początkową wiremią $>100\,000$ kopii/ml RNA HIV-1 występowało większe ryzyko niepowodzenia wirusologicznego (18,2% ryłpiwiryna vs. 7,9% efawirenz) niż u pacjentów z początkową wiremią $\leq 100\,000$ kopii/ml RNA HIV-1 (5,7% ryłpiwiryna vs. 3,6% efawirenz). Większe ryzyko niepowodzenia wirusologicznego u pacjentów otrzymujących ryłpiwirynę 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 przeciwretrowirusowe, 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 ryłpiwiryną 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).

Ryłpiwiryną 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 ryłpiwirynę należy kierować się badaniami oporności (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Podczas stosowania ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryne podawaną raz na dobę w dawce 25 mg. W badaniach fazy 3. mniejsza ekspozycja na ryłpiwiryne, podobna do tej stwierdzonej w czasie ciąży, wiązała się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego, dlatego należy dokładnie monitorować wiramię (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 lecznicze, które wpływają na ekspozycję na ryłpiwiryne

Ryłpiwiryne jest metabolizowana głównie przy udziale cytochromu P450 (CYP)3A.

Produkty lecznicze, które indukują lub hamują aktywność CYP3A mogą wpływać na klirens ryłpiwiryny (patrz punkt 5.2). Podczas jednoczesnego podawania ryłpiwiryny i produktów leczniczych, które indukują CYP3A stwierdzano zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu, co może zmniejszyć działanie terapeutyczne ryłpiwiryny.

Podczas jednoczesnego podawania ryłpiwiryny i produktów leczniczych, które hamują CYP3A stwierdzano zwiększenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu.

Jednoczesne podawanie ryłpiwiryny i produktów leczniczych, które zwiększają pH soku żołądkowego może powodować zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu, co może zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu leczniczego EDURANT.

Produkty lecznicze, na które wpływa zastosowanie ryłpiwiryny

Jest mało prawdopodobne, aby ryłpiwiryne w zalecanej dawce miała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję produktów leczniczych metabolizowanych przez enzymy CYP.

Ryłpiwiryne hamuje *in vitro* glikoproteinę-P (IC₅₀ wynosi 9,2 µM). W badaniu klinicznym ryłpiwiryne nie wpływała znacząco na farmakokinetykę digoksyny. Nie można jednak całkowicie wykluczyć, że ryłpiwiryne może zwiększać ekspozycję na inne leki transportowane przez glikoproteinę-P, które są bardziej wrażliwe na hamowanie jelitowej glikoproteiny-P, np.: eteksylanu dabigatranu.

Ryłpiwiryne w warunkach *in vitro* jest inhibitorem transportera MATE-2K z IC₅₀ < 2,7 nM. Znaczenie kliniczne tej obserwacji obecnie nie jest znane.

W tabeli 1 przedstawiono potwierdzone i teoretyczne interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi i innymi produktami leczniczymi.

Tabela interakcji

Badania interakcji przeprowadzano tylko u osób dorosłych.

Interakcje między ryłpiwiryną i podawanymi jednocześnie produktami leczniczymi przedstawiono w tabeli 1 (zwiększenie przedstawia symbol “↑”, zmniejszenie “↓”, bez zmian “↔”, nie dotyczy “NA”, przedział ufności “CI”).

Tabela 1. INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECANE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiana (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>NRTI/N[t]RTI (nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV)</i>		
Dydanozyna* [#] 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC ↑ 12% dydanozyna C _{min} NA dydanozyna C _{max} ↔ ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C _{min} ↔ ryłpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Dydanozynę należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem lub 4 godziny po podaniu ryłpiwiryny.
Dizoproksyl tenofowiru* [#] 245 mg raz na dobę	tenofowir AUC ↑ 23% tenofowir C _{min} ↑ 24% tenofowir C _{max} ↑ 19% ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C _{min} ↔ ryłpiwiryna 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.
<i>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV)</i>		
NNRTI (delawirdyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina)	Nie badano.	Nie zaleca się skojarzonego podawania ryłpiwiryny z innymi NNRTI.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru</i>		
Darunawir + rytonawir* [#] 800 mg + 100 mg raz na dobę	darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔ ryłpiwiryna AUC ↑ 130% ryłpiwiryna C _{min} ↑ 178% ryłpiwiryna C _{max} ↑ 79% (hamowanie enzymów CYP3A)	Jednoczesne podawanie ryłpiwiryny ze wzmocnionymi rytonawirem inhibitorami proteazy powoduje zwiększenie stężeń osoczowych ryłpiwiryny, 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} ↔ ryłpiwiryna AUC ↑ 52% ryłpiwiryna C _{min} ↑ 74% ryłpiwiryna C _{max} ↑ 29% (hamowanie enzymów CYP3A)	

Inne wzmacniane inhibitory proteazy (atazanawir + rytonawir, fosamprenawir + rytonawir, sakwinawir + rytonawir, typranawir + rytonawir)	Nie badano.	
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i>		
Niewzmacniane inhibitory proteazy (atazanawir, fosamprenawir, indynawir, nelfinawir)	Nie badano. Spodziewana jest zwiększona ekspozycja na ryłpiwirynę. (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.
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy HIV</i>		
Raltegrawir*	raltegrawir AUC ↑ 9% raltegrawir C _{min} ↑ 27% raltegrawir C _{max} ↑ 10% ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C _{min} ↔ ryłpiwiryna 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% ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C _{min} ↑ 25% ryłpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
INNE LEKI		
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie podawać ryłpiwiryny w skojarzeniu z tymi lekami przeciwdrgawkowymi, gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (patrz punkt 4.3).
AZOŁOWE LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol* [#] 400 mg raz na dobę	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (indukcja CYP3A z powodu dużej dawki ryłpiwiryny w badaniu) ryłpiwiryna AUC ↑ 49% ryłpiwiryna C _{min} ↑ 76% ryłpiwiryna C _{max} ↑ 30% (hamowanie enzymów CYP3A)	Podczas skojarzonego podawania ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg 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 ryłpiwiryny. (hamowanie enzymów CYP3A)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
LEKI PRZECIW MYKOBAKTERIOM		
Ryfabutyna* 300 mg raz na dobę [†] 300 mg raz na dobę (+ 25 mg ryłpiwiryny raz na dobę) 300 mg raz na dobę (+ 50 mg ryłpiwiryny raz na dobę)	ryfabutyna AUC ↔ ryfabutyna C _{min} ↔ ryfabutyna C _{max} ↔ 25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC ↔ 25-O-deacetylo-ryfabutyna C _{min} ↔ 25-O-deacetylo-ryfabutyna C _{max} ↔ <u>ryłpiwiryna AUC ↓ 42%</u> <u>ryłpiwiryna C_{min} ↓ 48%</u> <u>ryłpiwiryna C_{max} ↓ 31%</u> <u>ryłpiwiryna AUC ↑ 16%*</u> <u>ryłpiwiryna C_{min} ↔*</u> <u>ryłpiwiryna C_{max} ↑ 43%*</u> * w porównaniu z samą ryłpiwiryną 25 mg raz na dobę (indukcja enzymów CYP3A)	Podczas jednoczesnego podawania ryłpiwiryny z ryfabutyną, dawka ryłpiwiryny powinna być zwiększona z 25 mg do 50 mg raz na dobę. Jeśli jednoczesne podawanie ryfabutyny zostanie przerwane, należy zmniejszyć dawkę ryłpiwiryny do 25 mg raz na dobę.
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} ↔ ryłpiwiryna AUC ↓ 80% ryłpiwiryna C _{min} ↓ 89% ryłpiwiryna C _{max} ↓ 69% (indukcja enzymów CYP3A)	Nie podawać ryłpiwiryny w skojarzeniu z ryfampicyną, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (patrz punkt 4.3).
Ryfapentyna	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie podawać ryłpiwiryny w skojarzeniu z ryfapentyną, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (patrz punkt 4.3).
ANTYBIOTYKI MAKROLIDOWE		
Klarytromycyna Erytromycyna	Nie badano. Spodziewana jest zwiększona ekspozycja na ryłpiwirynę. (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 ryłpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego podawania ryłpiwiryny z deksametazonem podawanym ogólnie (z wyjątkiem jednorazowego podania), gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (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 Esomeprazol	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 PRZECIWBÓŁOWE		
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 PRZECIWKZRZEPÓWE		
Eteksylan dabigatranu	Nie badano. Nie można wykluczyć ryzyka zwiększenia stężeń dabigatranu w osoczu. (hamowanie glikoproteiny P w jelitach)	Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego podawania rylpiwiryiny 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 (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryiny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie przyjmować rylpiwiryiny w skojarzeniu z produktami zawierającymi ziele dziurawca, gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego rylpiwiryiny (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Paracetamol*# 500 mg pojedyncza dawka	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rylpiwiryina AUC ↔ rylpiwiryina C _{min} ↑ 26% rylpiwiryina 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} ↔ rylpiwiryina AUC ↔* rylpiwiryina C _{min} ↔* rylpiwiryina 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% rylpiwiryina AUC ↔ rylpiwiryina C _{min} ↔ rylpiwiryina C _{max} ↓ 9%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg pojedyncza dawka	syildenafil AUC ↔ syildenafil C _{min} NA syildenafil C _{max} ↔ rylpiwiryina AUC ↔ rylpiwiryina C _{min} ↔ rylpiwiryina 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 zalecana dawkę rylpiwiryiny i oceniając maksymalny wpływ na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Zalecenia dawkowania odnoszą się do zalecanej dawki 25 mg rylpiwiryiny podawanej raz na dobę.

† Badanie interakcji przeprowadzono stosując większą niż zalecana dawkę rylpiwiryiny.

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 rylpiwiryiny (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 ryłpiwiryiny na płód lub noworodka (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). W czasie ciąży stwierdzano mniejsze ekspozycje na ryłpiwirynę, dlatego należy dokładnie monitorować wiremię.

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

Jeśli to konieczne, można rozważyć zastosowanie ryłpiwiryiny podczas ciąży.

Karmienie piersią

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

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

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ryłpiwiryiny 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 obsługiwanie maszyn

EDURANT nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów stosujących EDURANT stwierdzano jednak zmęczenie, zawroty głowy i senność, co należy wziąć pod uwagę podczas oceny zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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) ($\geq 2\%$) 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 ryłpiwirynę. U pacjentów otrzymujących ryłpiwirynę i efawirenz mediany czasu, w którym pacjent był narażony na działanie ryłpiwiryiny i na działanie efawirenu 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%) zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo, 0,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 zebrano działania niepożądane zgłaszane przez dorosłych pacjentów leczonych ryłpiwiryną. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane przez nieleczonych wcześniej przeciwwretowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych ryłpiwiryną (zbiorcze dane z analizy 96 tygodni badań fazy 3. ECHO i THRIVE) N=686		
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości występowania	Działania niepożądane (ryłpiwiryna + 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	bezsenna
	często	niezwykłe sny depresja zaburzenia snu nastroj 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 ryłpiwirynę w analizie 96 tygodni badań 3. fazy 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 ryłpiwiryne (25 mg raz na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (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 niepożdanymi, 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 nieprawidłowości 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 ryłpiwiryny 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) wyniosła 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 ryłpiwiryny 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 wyniosła 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwirynę pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występowała częściej niż u otrzymujących ryłpiwirynę pacjentów bez współistniejącego zakażenia. Ta obserwacja dotyczy także grupy otrzymującej efawirenz. Całkowite działanie farmakokinetyczne ryłpiwiryny 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego EDURANT.

Doświadczenia dotyczące przedawkowania ryłpiwiryny u ludzi są ograniczone.

Objawy przedawkowania mogą obejmować ból głowy, nudności, zawroty głowy i (lub) nietypowe sny. Leczenie przedawkowania ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryna 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

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Ryłpiwiryna 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 EC₅₀ dla HIV-1/IIIB wynoszącą 0,73 nM (0,27 ng/ml). Chociaż ryłpiwiryna wykazuje *in vitro* ograniczone działanie na wirusy HIV-2, z wartościami EC₅₀ w zakresie od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml), to nie zaleca się leczenia zakażeń HIV-2 ryłpiwiryną 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 odporne 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 w 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 wiramią $<100\ 000$ 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 ryłpiwiryny, 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 ryłpiwirynę 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 ryłpiwiryny 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

Ryłpiwiryna 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 ryłpiwirynę, to: K101P, Y181I i Y181V. Substytucja K103N nie skutkowała sama w sobie zmniejszoną wrażliwością na ryłpiwirynę, ale występowanie jednocześnie substytucji K103N i L100I powodowało siedmiokrotne zmniejszenie wrażliwości na ryłpiwirynę.

Rekombinowane wyodrębnione szczepy kliniczne

Wrażliwość na ryłpiwirynę ($FC \leq BCO$) 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 ryłpiwiryną, stwierdzono oporność na leczenie ryłpiwiryną 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 $\leq 100\ 000$ kopii/ml, u 9 z 27 pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym na ryłpiwirynie wykazano oporność na leczenie ryłpiwiryną (analiza genotypów), z następującą częstością fenotypowej oporności krzyżowej: etrawiryna 4/9, efawirenz 3/9 i newirapina 1/9.

Wpływ na elektrokardiogram

Wpływ ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę na odstęp QTcF oceniano w randomizowanym, skrzyżowanym badaniu z podawaniem placebo i aktywnej kontroli (moksyflokscyna 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 ryłpiwiryny, 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Wcześniej nieleczeni dorośli

Dowody skuteczności ryłpiwiryny 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 ryłpiwirynę w dawce 25 mg raz na dobę razem ze schematem podstawowym, z odsetkiem odpowiedzi pacjentów otrzymujących efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę razem ze schematem podstawowym. Stwierdzono podobną skuteczność ryłpiwiryny w każdym z badań, nie gorszą niż efawirenu.

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 przegrali je wcześniej.

Po przeprowadzeniu zbiorczej analizy badań ECHO i THRIVE stwierdzono, że dane demograficzne i charakterystyka początkowa były równoważne w grupach otrzymujących ryłpiwirynę i efawirenz. Tabela 3 przedstawia wybrane dane oraz charakterystyki początkowe choroby u pacjentów w grupach otrzymujących ryłpiwirynę i efawirenz.

Tabela 3. 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	
	Ryłpiwiryna + 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 4 poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności zbiorczych danych z 48 i 96 tygodni badań ECHO i THRIVE u pacjentów leczonych ryłpiwiryną i efawirenzem. Odsetek odpowiedzi (potwierdzona nieoznaczalna wiremia < 50 kopii/ml RNA HIV-1) w tygodniu 96. był porównywalny pomiędzy grupami otrzymującymi ryłpiwirynę i efawirenz. Częstość niepowodzeń wirusologicznych była większa w grupie otrzymującej ryłpiwirynę 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 efawirenu niż w grupie otrzymującej ryłpiwiryne. Większość tych rezygnacji z leczenia wystąpiła podczas pierwszych 48 tygodni terapii.

Tabela 4. Wyniki 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		
	Ryłpiwiryne a + BR N=686	Efawirenz + BR N=682	Stwierdzona różnica (95% CI)[±]	Ryłpiwiryne a + BR N=686	Efawirenz + BR N=682	Stwierdzona różnica (95% CI)[±]
Odpowiedź (potwierdzona wiramia <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/lamiwudyn a	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 10⁶ 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 virologic 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 wartości $p < 0,0001$ (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 ryłpiwiryne i $+219 \times 10^6/l$ w grupie otrzymującej efawirenz [szacowana różnica w leczeniu (95% CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

W tabeli 5 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 5. 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 ryłpiwiryne				
Oporność [#] na emtrycytabinę/lamiwudynę % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Oporność na ryłpiwiryne % (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 ryłpiwiryne oraz 30, 10 i 2 po zastosowaniu efawirenu, 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 ryłpiwiryne i u których rozwinęła się oporność na ryłpiwiryne, 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 ryłpiwiryne), 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 ryłpiwiryne 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 ryłpiwiryne 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 ryłpiwiryne 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 ryłpiwiryne 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 ryłpiwiryne 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 ryłpiwiryne 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 nieleczonych przeciwtretowirusowo młodzieży z zakażeniem HIV-1 o masie ciała co najmniej 32 kg. Analiza obejmowała 36 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 48 tygodni leczenia lub przegrali 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 log₁₀ kopii na ml, a mediana liczby komórek CD4⁺ na początku badania wyniosła 414×10^6 komórek/l (zakres: od 25 do 983×10^6 komórek/l).

Tabela 6 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 6: 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)
$\leq 100\ 000$	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)
$\leq 100\ 000$	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 ryłpiwiryny 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 lat 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 lat 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 × 10⁶ komórek/l (zakres 12-2 068 × 10⁶ 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 pacjentów wynosiło <50 kopii/ml po 48. tygodniu. Mediana wzrostu liczby komórek CD4+ od wartości wyjściowej wynosiła 220 × 10⁶ komórek/l (zakres od -520 do 635 × 10⁶ komórek/l) w 48. tygodniu.

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

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność ryłpiwiryny w dawkach dostosowanych do masy ciała 12,5 mg, 15 mg i 25 mg, 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 × 10⁶ komórek/l (zakres od 458 do 1327 × 10⁶ komórek/l).

U wszystkich 26 pacjentów leczonych ryłpiwiryną (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 × 10⁶ komórek/l (zakres od -275 do 279 × 10⁶ komórek/l) w 48. tygodniu.

Ciąża

Ryłpiwiryna 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 ryłpiwirynę 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. Ryłpiwiryna była dobrze tolerowana w czasie ciąży i po porodzie. Nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa ryłpiwiryny u dorosłych osób z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Wpływ pokarmu na wchłanianie

Całkowity wpływ ryłpiwiryny 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 koniecznie przyjmować razem z posiłkiem**, aby uzyskać optymalne wchłanianie. Przyjmowanie produktu leczniczego EDURANT na czczo lub tylko z napojem odżywczym może powodować zmniejszenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu, co może prowadzić do osłabienia działania terapeutycznego produktu leczniczego EDURANT (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Dodatkowe informacje o szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne ryłpiwiryny nie różnią się istotnie w obrębie badanej grupy wiekowej (od 18 do 78 lat), w skład której wchodziły tylko 3 osoby w wieku 65 lub starsze.

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów w podeszłym wieku. W tej grupie pacjentów EDURANT należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 4.2).

Płeć

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

Rasa

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ryłpiwiryna 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwirynę.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych ryłpiwiryny u pacjentów z niewydolnością nerek. Wydalanie ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryna 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 ryłpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg jako składnik schematu przeciwtretowirusowego była mniejsza podczas ciąży (podobnie podczas drugiego i trzeciego trymestru) w porównaniu z okresem poporodowym (patrz tabela 7). Zmniejszenie parametrów farmakokinetycznych niezwiązanej (tj. czynnej) ryłpiwiryny w czasie ciąży w porównaniu z okresem poporodowym było mniej widoczne niż dla całkowitej ryłpiwiryny.

U kobiet otrzymujących ryłpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg podczas drugiego trymestru ciąży, średnie wartości wewnątrzsobnicze C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitej ryłpiwiryny 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 7: Parametry farmakokinetyczne całkowitej ryłpiwiryny podawanej raz na dobę w dawce 25 mg jako składnika schematu przeciwtretowirusowego, podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i w okresie poporodowym			
Farmakokinetyka całkowitej ryłpiwiryny (średnia $\pm$ SD, t_{max} : mediana [zakres])	Pológ (6-12 tygodni) (n=11)	Drugi trymestr ciąży (n=15)	Trzeci trymestr ciąży (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 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 ryłpiwiryny u szczurów i królików. Po podaniu dawek (określonych na podstawie pola powierzchni pod krzywą AUC) niewywołujących dających się zaobserwować 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 co najmniej 12 lat i o masie ciała większej niż 32 kg) po podaniu zalecanej dawki 25 mg raz na dobę.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Badania nad działaniem rakotwórczym ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny 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 przy dawce 25 mg raz na dobę. 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 Ames z aktywacją metaboliczną lub bez, ryłpiwiryna nie wywoływała mutacji powrotnych. Otrzymano również wynik negatywny w przeprowadzonym *in vitro* teście chłoniaka u myszy, wykrywającym działanie klastogenne. Ryłpiwiryna nie indukowała uszkodzeń chromosomów w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Powidon K30 (E1201)
Polisorbat 20
Silikonowana celuloza mikrokryształiczna (E460)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 2910 6 mPa·s (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3000
Triacetyna (E1518)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 75 ml, wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym (PP) zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci oraz zaopatrzona w plombę gwarantującą nienaruszalność zamknięcia. Każde pudełko zawiera jedną butelkę z 30 tabletkami.

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/1/11/736/001

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**

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

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 ryłpiwiryny (w postaci chlorowodoru).

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 wiramią $\leq 100\,000$ 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 ryłpiwiryiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, ryłpiwirynę należy stosować z ostrożnością. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, skojarzenie ryłpiwiryiny z silnym inhibitorem CYP3A (np. wzmocnionym rytonawirem inhibitorem proteazy wirusa HIV) można zastosować wyłącznie wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 5.2).

Leczenie ryłpiwiryną 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 EDURANT 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 ryłpiwirynę, dlatego należy ściśle monitorować wrenię. Alternatywnie, należy rozważyć przestawienie na inny schemat terapii przeciwtrowirusowej (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 ryłpiwiryiny 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 jakimkolwiek innemu leczeniu przeciwretrowirusowemu. Przedstawiona w punkcie 5.1 lista mutacji związanych z opornością na ryłpiwirynę 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 ryłpiwiryną dorosłych pacjentów z początkową wiremią >100 000 kopii/ml RNA HIV-1 występowało większe ryzyko niepowodzenia wirusologicznego (18,2% ryłpiwiryna vs. 7,9% efawirenz) niż u pacjentów z początkową wiremią ≤100 000 kopii/ml RNA HIV-1 (5,7% ryłpiwiryna vs. 3,6% efawirenz). Większe ryzyko niepowodzenia wirusologicznego u pacjentów otrzymujących ryłpiwirynę 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 emtrycyabinę wystąpiła u większej liczby pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym wśród leczonych ryłpiwiryną 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 wywołania 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 wiramię (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 lecznicze, 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 ryłpiwiryny i produktów leczniczych, które hamują CYP3A stwierdzano zwiększenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu.

Jednoczesne podawanie ryłpiwiryny i produktów leczniczych, które zwiększają pH soku żołądkowego może powodować zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu, co może zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu leczniczego EDURANT.

Produkty lecznicze, na które wpływa zastosowanie ryłpiwiryny

Jest mało prawdopodobne, aby ryłpiwiryna w zalecanej dawce miała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję produktów leczniczych metabolizowanych przez enzymy CYP.

Ryłpiwiryna hamuje *in vitro* glikoproteinę-P (IC_{50} wynosi 9,2 μ M). W badaniu klinicznym ryłpiwiryna nie wpływała znacząco na farmakokinetykę digoksyny. Nie można jednak całkowicie wykluczyć, że ryłpiwiryna może zwiększać ekspozycję na inne leki transportowane przez glikoproteinę-P, które są bardziej wrażliwe na hamowanie jelitowej glikoproteiny-P, np. eteksylanu dabigatranu.

Ryłpiwiryna 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 ryłpiwiryną 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 PRZECIWZAKAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>NRTI/N[<i>t</i>]/RTI (nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV)</i>		
Dydanozyna* [#] 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC ↑ 12% dydanozyna C_{min} NA dydanozyna C_{max} ↔ ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C_{min} ↔ ryłpiwiryna C_{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Dydanozynę należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem lub 4 godziny po podaniu ryłpiwiryny.
Dizoproksyl tenofowiru* [#] 245 mg raz na dobę	tenofowir AUC ↑ 23% tenofowir C_{min} ↑ 24% tenofowir C_{max} ↑ 19% ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C_{min} ↔ ryłpiwiryna 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.
<i>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV)</i>		
NNRTI (delawirdyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina)	Nie badano.	Nie zaleca się skojarzonego podawania ryłpiwiryny z innymi NNRTI.

<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru</i>		
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.	
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i>		
Niewzmacniane inhibitory proteazy (atazanawir, fosamprenawir, indynawir, nelfinawir)	Nie badano. Spodziewana jest zwiększona ekspozycja na rylpiwirynę. (hamowanie enzymów CYP3A)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
<i>Antagoniści CCR5</i>		
Marawirok	Nie badano. Nie są spodziewane klinicznie istotne interakcje między tymi lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy HIV</i>		
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 ryłpiwiryny w badaniu) ryłpiwiryna AUC ↑ 49% ryłpiwiryna C _{min} ↑ 76% ryłpiwiryna C _{max} ↑ 30% (hamowanie enzymów CYP3A)	Podczas skojarzonego podawania ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny. (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} ↔ ryłpiwiryna AUC ↓ 80% ryłpiwiryna C _{min} ↓ 89% ryłpiwiryna C _{max} ↓ 69% (indukcja enzymów CYP3A)	Nie podawać ryłpiwiryny w skojarzeniu z ryfampicyną, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (patrz punkt 4.3).
Ryfapentyna	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie podawać ryłpiwiryny w skojarzeniu z ryfapentyną, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (patrz punkt 4.3).
ANTYBIOTYKI MAKROLIDOWE		
Klarytromycyna Erytromycyna	Nie badano. Spodziewana jest zwiększona ekspozycja na ryłpiwirynę. (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 ryłpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego podawania ryłpiwiryny z deksametazonem podawanym ogólnie (z wyjątkiem jednorazowego podania), gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (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 PRZECIWBÓŁOWE		
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 ryłpiwiryny 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 (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie przyjmować ryłpiwiryny w skojarzeniu z produktami zawierającymi ziele dziurawca, gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Paracetamol*# 500 mg pojedyncza dawka	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C _{min} ↑ 26% ryłpiwiryna 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} ↔ ryłpiwiryna AUC ↔* ryłpiwiryna C _{min} ↔* ryłpiwiryna 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% ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C _{min} ↔ ryłpiwiryna C _{max} ↓ 9%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg pojedyncza dawka	syildenafil AUC ↔ syildenafil C _{min} NA syildenafil C _{max} ↔ ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C _{min} ↔ ryłpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Wardenafil Tadalafil	Nie badano.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

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

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

† Badanie interakcji przeprowadzono stosując większą niż zalecane dawki ryłpiwiryny.

Produkty lecznicze wydłużające odstępow QT

Dostępne są ograniczone dane dotyczące możliwych interakcji farmakodynamicznych pomiędzy ryłpiwiryną a produktami leczniczymi wydłużającymi odstępow QTc w EKG. W badaniu u zdrowych osób zastosowane większe niż terapeutyczna dawki ryłpiwiryny (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 wywołania 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 ryłpiwiryny na płód lub noworodka (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). W czasie ciąży stwierdzano mniejsze ekspozycje na ryłpiwirynę, dlatego należy dokładnie monitorować wiremę.

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

Jeśli to konieczne, można rozważyć zastosowanie ryłpiwiryny podczas ciąży.

Karmienie piersią

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

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

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ryłpiwiryny 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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas programu badań klinicznych (1368 pacjentów z kontrolowanymi badaniami 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) ($\geq 2\%$) 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 ryłpiwirynę. U pacjentów otrzymujących ryłpiwirynę i efawirenz mediany czasu, w którym pacjent był narażony na działanie ryłpiwiryny i na działanie efawirenu 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 ryłpiwiryną. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ 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 ryłpiwiryną (zbiorcze dane z analizy 96 tygodni badań fazy 3. ECHO i THRIVE) N=686		
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości występowania	Działania niepożądane (ryłpiwiryna + 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	bezsenna
	często	niezwykłe sny depresja zaburzenia snu nastroj 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 ryłpiwiryne 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 ryłpiwiryne (25 mg raz na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (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 nieprawidłowości 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 ryłpiwiryne 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) wyniosła 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwirynę pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występowała częściej niż u otrzymujących ryłpiwirynę pacjentów bez współistniejącego zakażenia. Ta obserwacja dotyczy także grupy otrzymującej efawirenz. Całkowite działanie farmakokinetyczne ryłpiwiryny 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego EDURANT. Doświadczenia dotyczące przedawkowania ryłpiwiryny u ludzi są ograniczone. Objawy przedawkowania mogą obejmować ból głowy, nudności, zawroty głowy i (lub) nietypowe sny. Leczenie przedawkowania ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryna 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ w zakresie od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) oraz na szczepy grupy O, z wartościami EC₅₀ 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 odporne 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 EC₅₀ 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 ryłpiwirynę 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 ryłpiwirynę (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 ryłpiwirynę 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 ryłpiwiryny, 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 ryłpiwirynę 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 ryłpiwiryny 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

Ryłpiwiryna 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 ryłpiwirynę, to: K101P, Y181I i Y181V. Substytucja K103N nie skutkowałą sama w sobie zmniejszoną wrażliwością na ryłpiwirynę, ale występowanie jednocześnie substytucji K103N i L100I powodowało siedmiokrotne zmniejszenie wrażliwości na ryłpiwirynę.

Rekombinowane wyodrębnione szczepy kliniczne

Wrażliwość na ryłpiwirynę ($FC \leq BCO$) 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 ryłpiwiryną, stwierdzono oporność na leczenie ryłpiwiryną 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 $\leq 100\,000$ kopii/ml, u 9 z 27 pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym na ryłpiwirynie wykazano oporność na leczenie ryłpiwiryną (analiza genotypów), z następującą częstością fenotypowej oporności krzyżowej: etrawiryna 4/9, efawirenz 3/9 i newirapina 1/9.

Wpływ na elektrokardiogram

Wpływ ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę na odstęp QTcF oceniano w randomizowanym, skrzyżowanym badaniu z podawaniem placebo i aktywnej kontroli (moksyflokscyna 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 ryłpiwiryny, 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Wcześniej nieleczeni dorośli

Dowody skuteczności ryłpiwiryny 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 ryłpiwirynę 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 ryłpiwiryny w każdym z badań, nie gorszą niż efawirenu.

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 emtrycyabiną. W badaniu THRIVE schemat podstawowy składał się z 2 wybieranych przez badacza N(t)RTI: fumaranu tenofowiru dizoproksylu z emtrycyabiną 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 przerywali je wcześniej.

Po przeprowadzeniu zbiorczej analizy badań ECHO i THRIVE stwierdzono, że dane demograficzne i charakterystyka początkowa były równoważne w grupach otrzymujących ryłpiwirynę i efawirenz. Tabela 4 przedstawia wybrane dane oraz charakterystyki początkowe choroby u pacjentów w grupach otrzymujących ryłpiwirynę 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	
	Ryłpiwiryna + 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 ryłpiwiryną i efawirenzem. Odsetek odpowiedzi (potwierdzona nieoznaczalna wiremia <50 kopii/ml RNA HIV-1) w tygodniu 96. był porównywalny pomiędzy grupami otrzymującymi ryłpiwirynę i efawirenz. Częstość niepowodzeń wirusologicznych była większa w grupie otrzymującej ryłpiwirynę 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 efawirenu niż w grupie otrzymującej ryłpiwirynę. Większość tych rezygnacji z leczenia wystąpiła podczas pierwszych 48 tygodni terapii.

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności zbiorczych danych z 48 i 96 tygodni badań ECHO i THRIVE (analiza danych zbiorczych po 48 tygodniach (główna) i 96 tygodniach; ITT-TLOVR*)						
	Wynik analizy 48 tygodni			Wynik analizy 96 tygodni		
	Ryłpiwiryna + BR N=686	Efawirenz + BR N=682	Stwierdzona różnica (95% CI)[±]	Ryłpiwiryna + 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 ($\times 10^6$ 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 virologic response*).

± Na podstawie przybliżenia rozkładu normalnego.

§ U osób badanych wystąpiła odpowiedź wirusologiczna (dwa następujące po sobie wyniki wirerii <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 wartości $p < 0,0001$ (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 wirerii ≥ 50 kopii/ml po okresie odpowiedzi) lub osoby, które nie osiągnęły nigdy supresji (brak potwierdzonej wirerii <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 ryłpiwiryne 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 ryłpiwiryne				
Oporność [#] na emtrycytabinę/lamiwudynę % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Oporność na ryłpiwiryne % (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 ryłpiwiryne 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 ryłpiwiryne i u których rozwinęła się oporność na ryłpiwiryne, 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 przeciwwirusowo pacjentów zakażonych HIV-1. Badanie składało się z 2 części: wstępnej, częściowo zaślepionej, fazy ustalania dawki (zaślepione dawki ryłpiwiryne), 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 ryłpiwiryiny 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 ryłpiwiryiny 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 fumanan tenofowiru dizoproksylu z emtrycyabiną.

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 ryłpiwirynę 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 ryłpiwirynę 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 ryłpiwirynę 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 ryłpiwiryiny 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 przeciwtretowirusowo 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 miano 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 414×10^6 komórek/l (zakres: od 25 do 983×10^6 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)
$\leq 100\ 000$	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 ryłpiwiryny 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 przeciwtretowirusowo 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 × 10⁶ komórek/l (zakres 12-2 068 × 10⁶ 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 × 10⁶ komórek/l (zakres od -520 do 635 × 10⁶ komórek/l) w 48. tygodniu.

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

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność ryłpiwiryny 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 × 10⁶ komórek/l (zakres od 458 do 1327 × 10⁶ komórek/l).

U wszystkich 26 pacjentów leczonych ryłpiwiryną (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 × 10⁶ komórek/l (zakres od -275 do 279 × 10⁶ 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 przeciwtretowirusowego 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 przeciwtretowirusowo 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 ryłpiwiryny jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej. Tylko śladowe ilości niezmienionej ryłpiwiryny (<1% dawki) wykryto w moczu.

Dodatkowe informacje o szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ryłpiwiryny u wcześniej nieleczonych przeciwtretowirusowo 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 ryłpiwiryny w zależności od masy ciała, była porównywalna lub wyższa (tj. AUC jest o 39% wyższe, na podstawie modelowania farmakokinetycznego) w odniesieniu do farmakokinetyki ryłpiwiryny u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1.

Farmakokinetyka ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny u mężczyzn i kobiet.

Rasa

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ryłpiwiryna 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwirynę.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych ryłpiwiryny u pacjentów z niewydolnością nerek. Wydalanie ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryna 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 ryłpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg jako składnik schematu przeciwtretowirusowego, była mniejsza podczas ciąży (podobnie podczas drugiego i trzeciego trymestru) w porównaniu z okresem poporodowym (patrz tabela 8). Zmniejszenie parametrów farmakokinetycznych niezwiązanej (tj. czynnej) ryłpiwiryny w czasie ciąży w porównaniu z okresem poporodowym było mniej widoczne niż dla całkowitej ryłpiwiryny.

U kobiet otrzymujących ryłpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg podczas drugiego trymestru ciąży, średnie wartości wewnątrzosobnicze C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitej ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny podawanej raz na dobę w dawce 25 mg jako składnika schematu przeciwtretowirusowego, podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i w okresie poporodowym			
Farmakokinetyka całkowitej ryłpiwiryny (średnia $\pm$ SD, t_{max}: mediana [zakres])	Połóg (6-12 tygodni) (n=11)	Drugi trymestr cięży (n=15)	Trzeci trymestr cięży (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 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny 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 ryłpiwiryny 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 Ames z aktywacją metaboliczną lub bez, ryłpiwiryna nie wywoływała mutacji powrotnych. Otrzymano również wynik negatywny w przeprowadzonym *in vitro* teście chłoniaka u myszy, wykrywającym działanie klastogenne. Ryłpiwiryna 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 stearylofumarany

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 tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej. Każde pudełko zawiera 90 x 1 tabletkę 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**

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZEWNĘTRZNY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EDURANT 25 mg tabletki powlekane
rylpiwiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg rylpiwiryny (w postaci chlorowodorku rylpiwiryny).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/736/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

edurant 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. UNIKALNY IDENTYFIKATOR – DANE ODCZYTYWALNE

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EDURANT 25 mg tabletki powlekane
rylpiwiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg rylpiwiryny (w postaci chlorowodorku rylpiwiryny).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/736/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK ZEWNĘTRZNY 2,5 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EDURANT 2,5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
rylpiwiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera chlorowodorek rylpiwiryny w ilości odpowiadającej 2,5 mg rylpiwiryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 x 1 tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Rozpuścić w płynie
Nie żuć
Nie połykać w całości

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/736/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

edurant 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. UNIKALNY IDENTYFIKATOR – DANE ODCZYTYWALNE

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA BLISTRACH

BLISTER 2,5 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EDURANT 2,5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
rylpiwiryna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

EDURANT 25 mg tabletki powlekane rylpiwiryna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest EDURANT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EDURANT
3. Jak stosować EDURANT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać EDURANT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest EDURANT i w jakim celu się go stosuje

EDURANT zawiera rylpiwirynę, która jest stosowana w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Należy do grupy leków przeciwko HIV zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Działanie leku EDURANT polega na zmniejszeniu liczby wirusów HIV w organizmie pacjenta.

EDURANT stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwko wirusowi HIV w leczeniu osób dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg, zakażonych wirusem HIV.

Lekarz omówi z pacjentem, jaki jest najkorzystniejszy zestaw leków.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EDURANT

Kiedy nie stosować leku EDURANT

- jeśli pacjent ma uczulenie na rylpiwirynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Nie przyjmować leku EDURANT jednocześnie z którymkolwiek z poniżej wymienionych leków, gdyż mogą one wpływać na działanie leku EDURANT lub innego leku:

- karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina (leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki)
- ryfampicyna i ryfapentyna (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy)
- omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitory pompy protonowej - leki stosowane w zapobieganiu i leczeniu owrzodzeń żołądka, zgagi lub choroby refluksowej)
- deksametazon (kortykosteroid stosowany w leczeniu różnych stanów chorobowych, takich jak: stany zapalne oraz uczulenia) - jeśli przyjmowany jest doustnie lub we wstrzyknięciach, a nie w jednorazowej dawce
- produkty zawierające w swoim składzie ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) (lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji).

Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, należy poradzić się lekarza prowadzącego w sprawie możliwości zastosowania zamiennika.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku EDURANT należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

EDURANT nie leczy zakażenia wirusem HIV. Jest częścią schematu leczniczego, stosowanego w celu zmniejszenia liczby wirusów we krwi.

EDURANT stosowany był jedynie u ograniczonej liczby pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej, powinien omówić z lekarzem kwestię stosowania leku EDURANT.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia

Należy uważnie zapoznać się z poniższymi punktami. Jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

- Jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości **choroby wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C i (lub) **choroby nerek**, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz oceni stan wątroby i nerek pacjenta, a następnie zdecyduje, czy pacjent może przyjmować EDURANT.
- Jeśli pacjent zauważy u siebie **objawy zakażenia** (na przykład gorączkę, dreszcze, poty), powinien niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i występującym w przeszłości zakażeniem oportunistycznym, objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia związane z przeszłymi zakażeniami mogą pojawiać się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciwko HIV. Uważa się, że wystąpienie takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z istniejącymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki, które mogą powodować zagrażający życiu, nieregularny rytm serca (częstoskurcz komorowy typu Torsade de Pointes).

Dzieci

EDURANT nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 14 kg, ponieważ nie był badany u tych pacjentów.

EDURANT a inne leki

EDURANT należy przyjmować razem z innymi lekami przeciwko wirusowi HIV. Lekarz prowadzący omówi z pacjentem, które leki przeciwko wirusowi HIV można stosować w skojarzeniu z lekiem EDURANT i razem zostanie podjęta decyzja, które połączenie najlepiej pasuje do potrzeb pacjenta. Należy ściśle przestrzegać zaleceń lekarza.

Niektóre leki mogą zmieniać stężenie leku EDURANT we krwi, gdy są przyjmowane razem z lekiem EDURANT.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie zaleca się stosowania leku EDURANT z innymi nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI), takimi jak: delawirdyna, efawirenz, etrawiryna i newirapina.

Jeśli EDURANT stosuje się razem z którymkolwiek z niżej wymienionych leków, **może to wpływać na działanie zarówno tych leków, jak i leku EDURANT**. Należy powiedzieć lekarzowi, czy pacjent przyjmuje:

- ryfabutyne (lek stosowany w niektórych zakażeniach bakteryjnych). Jeśli pacjent stosuje ten lek podczas przyjmowania leku EDURANT, należy uważnie przeczytać jak stosować EDURANT w punkcie 3: „Instrukcja właściwego stosowania u dorosłych i dzieci (12 lat do mniej niż 18 lat)”;
- klarytromycynę, erytromycynę (antybiotyki);
- cymetydynę, famotydynę, nizatydynę, ranitydynę (antagoniści receptora H₂ stosowane w leczeniu choroby wrzodowej żołądka lub jelit lub w celu zmniejszenia zgagi spowodowanej refluksiem żołądkowym). Jeżeli pacjent stosuje te leki, należy uważnie przeczytać instrukcję, jak je przyjmować, zamieszczoną w punkcie 3 „Instrukcja właściwego stosowania u dorosłych i dzieci (12 lat do mniej niż 18 lat)”;
- leki zobojętniające (stosowane w leczeniu dolegliwości związanych z kwasem w żołądku; np. tlenek glinu lub tlenek magnezu, węglan wapnia). Jeżeli pacjent stosuje te leki, należy uważnie przeczytać instrukcję, jak je przyjmować, zamieszczoną w punkcie 3 „Instrukcja właściwego stosowania u dorosłych i dzieci (12 lat do mniej niż 18 lat)”;
- metadon (stosowany po odstawieniu lub w leczeniu uzależnienia od narkotyków);
- eteksylan dabigatranu (lek przeciwzakrzepowy).

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z leków wymienionych powyżej.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę powinna niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Kobieta w ciąży powinna omówić z lekarzem stosowanie leku EDURANT.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów stosujących EDURANT może wystąpić zmęczenie, zawroty głowy lub senność. Jeśli podczas stosowania leku EDURANT pacjent odczuwa zmęczenie, zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

EDURANT zawiera laktozę

Jeśli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

EDURANT zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować EDURANT

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Instrukcja właściwego stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (o masie ciała co najmniej 25 kg)

EDURANT jest również dostępny w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat o masie ciała co najmniej 14 kg i mniejszej niż 25 kg (**patrz oddzielna instrukcja stosowania**). Tabletki powlekane i tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej nie są takie same. Nie należy zastępować tabletki powlekanej 25 mg dziesięcioma tabletkami do sporządzania zawiesiny doustnej 2,5 mg.

Zalecana dawka leku EDURANT to jedna tabletkę raz na dobę.

EDURANT **należy koniecznie przyjmować razem z posiłkiem**. Posiłek jest istotny do uzyskania właściwego stężenia substancji czynnej w organizmie. Sam napój odżywczy (np. bogato białkowy) nie zastępuje posiłku.

Występują cztery sytuacje wymagające szczególnej uwagi:

1. **Jeśli pacjent stosuje ryfabutyne** (lek stosowany w niektórych zakażeniach bakteryjnych), należy przyjmować dwie tabletki EDURANT raz na dobę. W razie przerwania stosowania ryfabutyne, należy przyjmować jedną tabletkę leku EDURANT raz na dobę. W razie wątpliwości należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.
2. **Jeśli pacjent stosuje leki zobojętniające** (w leczeniu dolegliwości związanych z kwasem w żołądku; np. tlenek glinu lub tlenek magnezu, węglan wapnia). Należy przyjmować lek zobojętniający co najmniej 2 godziny przed zażyciem lub co najmniej 4 godziny po zażyciu leku EDURANT (patrz punkt 2 „EDURANT a inne leki”);
3. **Jeśli pacjent stosuje leki będące antagonistami receptora H₂** (w leczeniu choroby wrzodowej żołądka lub jelit lub w celu zmniejszenia zgagi spowodowanej refluksem żołądkowym, takie jak: cymetydyna, famotydyna, nizatydyna lub ranitydyna). Należy przyjmować antagonistę receptora H₂ co najmniej 12 godzin przed zażyciem lub co najmniej 4 godziny po zażyciu leku EDURANT (patrz punkt 2 „EDURANT a inne leki”). Antagonistów receptora H₂ nie należy przyjmować dwa razy na dobę. Należy omówić z lekarzem prowadzącym alternatywny schemat stosowania.
4. **Jeśli pacjent stosuje dydanozynę** (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV), nie ma konieczności dostosowania dawki. Dydanozynę należy przyjmować na pusty żołądek, co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po zażyciu leku EDURANT (który musi być przyjmowany razem z posiłkiem).

Odkręcanie zakrętki zabezpieczającej przed dostępem dzieci



Butelka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Można ją otworzyć przyciskając plastikową zakrętkę i obracając równocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku EDURANT

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. W razie przedawkowania mogą wystąpić: ból głowy, nudności, zawroty głowy i (lub) nietypowe sny.

Pominięcie zastosowania leku EDURANT

Jeśli pominięcie dawki leku EDURANT zauważy się **w ciągu 12 godzin**, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. Tabletkę EDURANT należy przyjmować razem z posiłkiem. Kolejną dawkę należy przyjąć jak zwykle. Jeśli pominięcie dawki zauważy się **po 12 godzinach**, należy ją pominąć, a kolejną dawkę przyjąć jak zwykle. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli w ciągu mniej niż 4 godzin od przyjęcia leku EDURANT u pacjenta wystąpią wymioty, należy przyjąć wraz z posiłkiem jeszcze jedną tabletkę. Jeśli u pacjenta wymioty wystąpią później niż po

4 godzinach od przyjęcia leku EDURANT, nie trzeba przyjmować dodatkowej tabletki, a następną tabletkę przyjmując zgodnie z dotychczasowym schematem.

Jeśli pacjent nie jest pewien co zrobić w razie pominięcia dawki lub wymiotów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Nie przerywać stosowania leku EDURANT

Terapia przeciw HIV nie wyleczy całkowicie zakażenia HIV! Nie przerywać stosowania leku EDURANT bez konsultacji z lekarzem. Nawet jeśli pacjent czuje się lepiej, nie powinien przerywać przyjmowania leku EDURANT ani innego leku przeciwko HIV. Wirus mógłby się wówczas uodpornić na leczenie. Najpierw należy porozmawiać z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (**mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób**):

- ból głowy
- nudności
- trudności z zasypianiem (bezsenność)
- zawroty głowy
- zmiany wyników badań wątrobowych (aminotransferazy)
- zwiększenie stężenia cholesterolu i (lub) aktywności amylazy trzustkowej we krwi.

Często (**mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób**):

- nietypowe sny
- wysypka
- ból brzucha
- depresja
- silne zmęczenie
- wymioty
- senność
- zmniejszony apetyt
- zaburzenia snu
- dyskomfort w jamie brzusznej
- nastrój depresyjny
- suchość w ustach
- mała liczba białych krwinek i (lub) płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów, aktywności lipazy i (lub) stężenia bilirubiny we krwi.

Niezbyt często (**mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób**):

- objawy przedmiotowe lub podmiotowe stanu zapalnego lub zakażenia, na przykład gorączka, dreszcze, poty (zespół reaktywacji immunologicznej).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać EDURANT

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na butelce po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera EDURANT

- Substancją czynną leku jest ryłpiwiryna w postaci chlorowodorku ryłpiwiryny. Każda tabletkę leku EDURANT zawiera 25 mg ryłpiwiryny w postaci chlorowodorku ryłpiwiryny.
- Pozostałe składniki rdzenia tabletkę powlekanej to: laktoza jednowodna, kroscarmeloza sodowa (E468), powidon K30 (E1201), polisorbat 20, silikonowana celuloza mikrokryształiczna (E460) i magnezu stearynian (E470b). Otoczka tabletkę zawiera: laktozę jednowodną, hypromelozę 2910 6 mPa.s (E464), dwutlenek tytanu (E171), makrogol 3000 i triacetynę (E1518).

Jak wygląda EDURANT i co zawiera opakowanie

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana, z oznakowaniem „TMC” po jednej stronie i „25” po drugiej.

Butelka z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci zawierająca 30 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

EDURANT 2,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej rylpiwiryna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest EDURANT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EDURANT
3. Jak stosować EDURANT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać EDURANT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest EDURANT i w jakim celu się go stosuje

EDURANT zawiera rylpiwirynę, która jest stosowana w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Należy do grupy leków przeciwko HIV zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Działanie leku EDURANT polega na zmniejszeniu liczby wirusów HIV w organizmie pacjenta.

EDURANT stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwko wirusowi HIV w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat o masie ciała co najmniej 14 kg i mniej niż 25 kg, zakażonych wirusem HIV.

Lekarz omówi z pacjentem, jaki jest najkorzystniejszy zestaw leków.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EDURANT

Kiedy nie stosować leku EDURANT

- jeśli pacjent ma uczulenie na rylpiwirynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Nie przyjmować leku EDURANT jednocześnie z którymkolwiek z poniżej wymienionych leków, gdyż mogą one wpływać na działanie leku EDURANT lub innego leku:

- karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina (leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki)
- ryfampicyna i ryfapentyna (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy)
- omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitory pompy protonowej - leki stosowane w zapobieganiu i leczeniu owrzodzeń żołądka, zgagi lub choroby refluksowej)
- deksametazon (kortykosteroid stosowany w leczeniu różnych stanów chorobowych, takich jak stany zapalne oraz uczulenia) - jeśli przyjmowany jest doustnie lub we wstrzyknięciach, a nie w jednorazowej dawce
- produkty zawierające w swoim składzie ziele dziurawca (lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji).

Nie należy przyjmować leku EDURANT, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku EDURANT należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą. Należy zapytać lekarza o alternatywy dla leków wymienionych powyżej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku EDURANT należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

EDURANT nie leczy zakażenia wirusem HIV. Jest częścią schematu leczniczego, stosowanego w celu zmniejszenia liczby wirusów we krwi.

Kiedy poinformować lekarza o stanie zdrowia

Należy uważnie zapoznać się z poniższymi punktami. Jeśli którykolwiek z nich odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

- Jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości **choroby wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C i (lub) **choroby nerek**, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz oceni stan wątroby i nerek pacjenta, a następnie zdecyduje, czy pacjent może przyjmować EDURANT.
- Jeśli pacjent zauważy u siebie **objawy zakażenia** (na przykład gorączkę, dreszcze, poty), powinien niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i występującym w przeszłości zakażeniem oportunistycznym, objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia, związane z przeszłymi zakażeniami, mogą pojawiać się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciwko HIV. Uważa się, że wystąpienie takich objawów związane jest ze wzmocnieniem odpowiedzi immunologicznej organizmu, co umożliwia organizmowi podjęcie walki z istniejącymi wcześniej zakażeniami bezobjawowymi.
- Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV, mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki, które mogą powodować zagrażający życiu, nieregularny rytm serca (częstoskurcz komorowy typu Torsade de Pointes).

Dzieci

Nie należy stosować leku EDURANT u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 14 kg, ponieważ nie był badany u tych pacjentów.

EDURANT a inne leki

EDURANT należy przyjmować razem z innymi lekami przeciwko wirusowi HIV. Lekarz prowadzący omówi z pacjentem, które leki przeciwko wirusowi HIV można stosować z lekiem EDURANT i razem zostanie podjęta decyzja, które połączenie najlepiej pasuje do potrzeb pacjenta. Należy ściśle przestrzegać zaleceń lekarza.

Niektóre leki mogą zmieniać stężenie leku EDURANT we krwi, gdy są przyjmowane razem z lekiem EDURANT.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie zaleca się stosowania leku EDURANT z innymi nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI), takimi jak: delawirdyna, efawirenz, etrawiryna i newirapina.

Jeśli EDURANT stosuje się razem z którymkolwiek z niżej wymienionych leków, **może to wpływać na działanie zarówno tych leków, jak i leku EDURANT**. Należy powiedzieć lekarzowi, czy pacjent przyjmuje:

- antybiotyki takie jak klarytromycyna, erytromycyna
- cymetydynę, famotydynę, nizatydynę, ranitydynę (antagoniści receptora H_2 stosowane w leczeniu choroby wrzodowej żołądka lub jelit lub w celu zmniejszenia zgagi spowodowanej refluksiem żołądkowym). Jeżeli pacjent stosuje te leki, należy uważnie przeczytać instrukcję, jak je przyjmować, zamieszczoną w punkcie 3
- leki zobojętniające (stosowane w leczeniu dolegliwości związanych z kwasem w żołądku; np. tlenek glinu lub tlenek magnezu, węglan wapnia). Jeżeli pacjent stosuje te leki, należy uważnie przeczytać instrukcję, jak je przyjmować, zamieszczoną w punkcie 3
- metadon (stosowany po odstawieniu lub w leczeniu uzależnienia od narkotyków)
- eteksylan dabigatranu (lek przeciwzakrzepowy).

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregokolwiek z leków wymienionych powyżej.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę powinna niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Kobieta w ciąży powinna omówić z lekarzem stosowanie leku EDURANT.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów, rowerów, używanie narzędzi i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów stosujących EDURANT może wystąpić zmęczenie, zawroty głowy lub senność. Jeśli podczas stosowania leku EDURANT pacjent odczuwa zmęczenie, zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów, rowerów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn.

EDURANT zawiera laktozę i sól

Ten lek zawiera laktozę. Jeśli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, powinien skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować EDURANT

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz lub farmaceuta poinformuje pacjenta, ile tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej leku EDURANT należy przyjąć. Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej EDURANT **należy rozpuścić w wodzie i przyjmować z posiłkiem**.

- EDURANT jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych dla dzieci i młodzieży oraz dorosłych o masie ciała co najmniej 25 kg (patrz oddzielna instrukcja stosowania). Tabletki powlekane i tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej nie są takie same. Nie należy zastępować tabletki powlekanej 25 mg dziesięcioma tabletkami do sporządzania zawiesiny doustnej 2,5 mg.

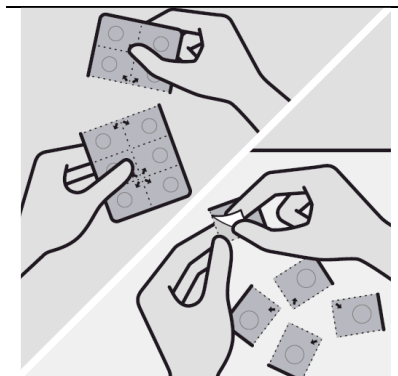
Instrukcja stosowania

EDURANT **należy koniecznie przyjmować razem z posiłkiem**. Posiłek jest istotny do uzyskania właściwego stężenia leku w organizmie. Sam napój odżywczy (taki jak napój białkowy) lub jogurt nie zastępuje posiłku.

Należy przygotować i przyjmować tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej EDURANT codziennie, dokładnie tak, jak zalecił lekarz. Przed przyjęciem leku EDURANT w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej należy uważnie przeczytać niniejszą instrukcję. Lekarz poinformuje pacjenta, ile tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej EDURANT należy przyjmować w zależności od masy ciała. Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej EDURANT należy rozpuścić w wodzie. Nie wolno żuć ani połykać tabletek w całości.

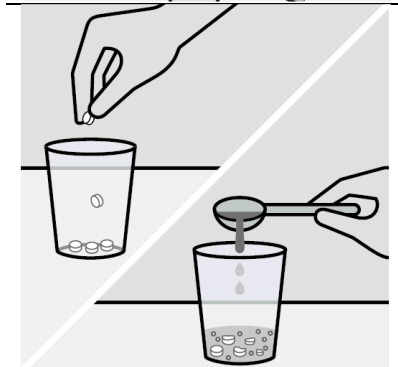
Krok 1: Przygotowanie leku

- Należy policzyć potrzebną liczbę tabletek i oderwać każdą część z blistra wzdłuż przerywanej linii.
- Nie należy wypychać tabletek z folii, ponieważ mogą się połamać.
- Z każdej części delikatnie oderwać folię w kierunku wskazanym strzałką.



Krok 2: Umieścić tabletki w kubku

- Delikatnie umieścić tabletki w kubku. Nie należy kruszyć tabletek.
- Dodać do kubka 5 ml (1 łyżeczkę) wody o temperaturze pokojowej.
- Ostrożnie zawirować kubkiem, aby rozproszyć tabletki. Mieszanina zacznie wyglądać na mętną.



W razie rozlania leku należy go posprzątać. Należy wyrzucić resztę przygotowanego leku i przygotować nową dawkę.

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

Krok 3: Przyjmowanie leku

- 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 zażyć cały lek. W razie potrzeby można użyć łyżeczki.
- Upewnić się, że cała dawka została przyjęta, a lek nie pozostał w kubku, w razie potrzeby dodać kolejne 5 ml (1 łyżeczkę) wody lub tego samego napoju (mleko, sok pomarańczowy) lub musu jabłkowego, zamieszać i natychmiast wypić.

Występują trzy sytuacje wymagające szczególnej uwagi. Jeśli pacjent przyjmuje:

1. **Leki zobojętniające** (w leczeniu dolegliwości związanych z kwasem w żołądku, np. wodorotlenek glinu lub wodorotlenek magnezu, węglan wapnia). Należy przyjmować lek zobojętniający:
 - co najmniej 2 godziny przed zażyciem lub,
 - co najmniej 4 godziny po zażyciu leku EDURANT (patrz punkt 2 „EDURANT a inne leki”).

2. **Leki będące antagonistami receptora H₂** (w leczeniu choroby wrzodowej żołądka lub jelit lub w celu zmniejszenia zgagi spowodowanej refluksiem żołądkowym, takie jak: cymetydyna, famotydyna, nizatydyna lub ranitydyna). Należy przyjmować antagonistę receptora H₂:
- co najmniej 12 godzin przed zażyciem lub,
 - co najmniej 4 godziny po zażyciu leku EDURANT (patrz punkt 2 „EDURANT a inne leki”).
- Antagonistów receptora H₂ nie należy przyjmować dwa razy na dobę. Należy omówić z lekarzem prowadzącym alternatywny schemat stosowania.
3. **Dydanozynę** (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV), nie ma konieczności dostosowania dawki. Dydanozynę należy przyjmować na pusty żołądek
- co najmniej 2 godziny przed lub,
 - co najmniej 4 godziny po zażyciu leku EDURANT (który musi być przyjmowany razem z posiłkiem).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku EDURANT

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. W razie przedawkowania mogą wystąpić: ból głowy, nudności, zawroty głowy i (lub) nietypowe sny.

Pominięcie zastosowania leku EDURANT

Jeśli **pominięcie dawki leku EDURANT** zostanie zauważone **w ciągu 12 godzin**, należy jak najszybciej przyjąć dawkę. Tabletki EDURANT należy przyjmować razem z posiłkiem. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli pominięcie dawki zostanie zauważone **po 12 godzinach**, należy ją pominąć, a kolejną dawkę przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku pominięcia dawki należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu leku EDURANT

Jeśli w ciągu mniej niż 4 godzin od przyjęcia leku EDURANT u pacjenta wystąpią wymioty, należy przyjąć wraz z posiłkiem jeszcze jedną dawkę. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po 4 godzinach od przyjęcia leku EDURANT, nie trzeba przyjmować dodatkowej dawki, a następną dawkę przyjąć zgodnie z dotychczasowym schematem.

Jeśli pacjent nie jest pewien co zrobić w razie wymiotów po przyjęciu tego leku, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Nie przerywać stosowania leku EDURANT

Terapia przeciw HIV nie wyleczy całkowicie zakażenia HIV! Nie przerywać stosowania leku EDURANT bez konsultacji z lekarzem. Nawet jeśli pacjent czuje się lepiej, nie powinien przerywać przyjmowania leku EDURANT ani innego leku przeciwko HIV. Wirus mógłby się wówczas uodpornić na leczenie. Najpierw należy porozmawiać z lekarzem przed przerywaniem stosowania tego leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy
- nudności
- trudności z zasypianiem (bezsenność)

- zawroty głowy
- zmiany wyników badań wątrobowych (aminotransferazy)
- zwiększenie stężenia cholesterolu i (lub) aktywności amylazy trzustkowej we krwi.

Często (**mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób**):

- nietypowe sny
- wysypka
- ból brzucha
- depresja
- silne zmęczenie
- wymioty
- senność
- zmniejszony apetyt
- zaburzenia snu
- dyskomfort w jamie brzusznej
- nastrój depresyjny
- suchość w ustach
- mała liczba białych krwinek i (lub) płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów, aktywności lipazy i (lub) stężenia bilirubiny we krwi.

Niezbyt często (**mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób**):

- objawy przedmiotowe lub podmiotowe stanu zapalnego lub zakażenia, na przykład gorączka, dreszcze, poty (zespół reaktywacji immunologicznej).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać EDURANT

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera EDURANT

- Substancją czynną leku jest ryłpiwiryna w postaci chlorowodorku ryłpiwiryny. Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej leku EDURANT zawiera 2,5 mg ryłpiwiryny w postaci chlorowodorku ryłpiwiryny.
- Pozostałe składniki tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej to: kroskarmeloza sodowa (E468), laktoza jednowodna, mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna (E460), polisorbata 20, powidon K30 (E1201), sodu laurylosiarczan (E487) i sodu stearylofumarany.

Jak wygląda EDURANT i co zawiera opakowanie

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

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej EDURANT 2,5 mg są dostarczane w perforowanych jednostkowych blistrach z Aluminium/Aluminium z wbudowanym środkiem osuszającym i aluminiową folią zabezpieczającą do zrywania. Każdy bezpieczny dla dzieci blister zawiera 10 x 1 tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej. Każde pudełko zawiera 90 x 1 tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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 hf.
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

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.