

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

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 dorosłych, wcześniej nieleczonych, pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1), z wiramią $\leq 100\ 000$ kopii/ml RNA HIV-1.

Jak w przypadku innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, 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

EDURANT należy zawsze podawać w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi.

Dorośli

Zalecaną dawką produktu leczniczego EDURANT jest jedna tabletki 25 mg podawana raz na dobę. EDURANT **należy zawsze podawać razem z posiłkiem** (patrz punkt 5.2).

Dostosowanie dawki

U pacjentów otrzymujących jednocześnie ryfabutyne należy zwiększyć dawkę produktu EDURANT do 50 mg (dwie tabletki po 25 mg) przyjmowanych raz na dobę. Jeśli jednoczesne podawanie ryfabutyne 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 EDURANT 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 pacjent zwymiotuje w ciągu 4 godzin od przyjęcia produktu leczniczego EDURANT, powinien przyjąć wraz z posiłkiem jeszcze jedną tabletkę produktu leczniczego EDURANT. Jeśli pacjent zwymiotuje po więcej niż 4 godzinach od przyjęcia produktu leczniczego EDURANT, nie musi przyjmować dodatkowej dawki produktu leczniczego 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.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego EDURANT u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym (klasa A lub B w skali Child-Pugh). U pacjentów tych nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego EDURANT. 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).

Zaburzenia czynności nerek

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

Na skutek leczenia produktem leczniczym EDURANT następowało wczesne nieznaczne zwiększenie średnich stężeń kreatyniny, które utrzymywały się na stałym poziomie i nie uważa się tego za istotne klinicznie (patrz punkt 4.8).

Sposób podawania

EDURANT należy podawać doustnie, raz dziennie **wraz z posiłkiem** (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby tabletki powlekane produktu leczniczego EDURANT 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 ryłpiwiryny 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 przeciwpadaczkowe: karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina;
- leki przeciwgruźlicze: ryfampicyna, ryfapentyna;
- inhibitory pompy protonowej, takie jak omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- glikokortykosteroid deksametazon podawany ogólnie, z wyjątkiem dawki jednorazowej;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

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 III po 96 tygodniach, u leczonych produktem leczniczym EDURANT pacjentów z początkową wiramią > 100 000 kopii/ml RNA HIV-1 występowało większe ryzyko niepowodzenia wirusologicznego (18,2% EDURANT vs. 7,9% efawirenz) niż u pacjentów z początkową wiramią ≤ 100 000 kopii/ml RNA HIV-1 (5,7% EDURANT vs. 3,6% efawirenz). Większe ryzyko niepowodzenia wirusologicznego u pacjentów otrzymujących EDURANT zaobserwowano podczas pierwszych 48 tygodni tych badań (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z początkową wiramią > 100 000 kopii/ml RNA HIV-1, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe, częściej występowała oporność związana z leczeniem nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Oporność na lamiwudynę lub emtrycytabinę wystąpiła u większej liczby pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym wśród leczonych produktem leczniczym EDURANT niż wśród leczonych efawirenzem (patrz punkt 5.1).

Jak podczas stosowania innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, stosując EDURANT 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 torsade de pointes.

Zmiana rozmieszczenia tkanki tłuszczowej

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (CART, ang. combination antiretroviral therapy) u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). Odległe następstwa tych zmian nie są obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach jest niekompletna. Związek między stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) i między nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) a lipoatrofią jest hipotetyczny. Zwiększone ryzyko lipodystrofii jest związane z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak długość prowadzonego leczenia przeciwretrowirusowego i związanymi z nim zaburzeniami metabolicznymi. Badanie kliniczne powinno także obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. (patrz punkt 4.8).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. *combination antiretroviral therapy*) 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 carinii*.

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) 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).

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, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm

Ryłpiwiryna jest metabolizowana głównie z udziałem cytochromu P450 (CYP)3A.

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

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

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego EDURANT i produktów leczniczych, które zwiększają pH 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, by EDURANT w dawce 25 mg raz na dobę wpływał istotnie klinicznie na całkowity wpływ na organizm 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 1 przedstawiono potwierdzone i teoretyczne interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi i innymi produktami leczniczymi.

Tabela interakcji

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. INTERKACJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECENE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiana (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWIWZAKAŹNE		
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} ↔ rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C _{min} ↔ rylpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Dydanozynę należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem lub 4 godziny po podaniu produktu EDURANT.
Fumaran dizoproksylu tenofowiru* [#] 300 mg raz na dobę	tenofowir AUC ↑ 23% tenofowir C _{min} ↑ 24% tenofowir C _{max} ↑ 19% rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C _{min} ↔ rylpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne NRTI (abakawir, emtrycytabina, lamiwudyna, stawudyna i zydowudyna)	Nie badano. Nie są spodziewane klinicznie istotne interakcje między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
<i>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV)</i>		
NNRTI (delawirdyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina)	Nie badano.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego EDURANT 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 produktu leczniczego EDURANT 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 wzmocniane inhibitory proteazy (atazanawir + rytonawir, fosamprenawir + rytonawir, sakwinawir + rytonawir, typranawir + rytonawir)	Nie badano.	
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i>		
Niewzmocniane inhibitory proteazy (atazanawir, fosamprenawir, indynawir, nelfinawir)	Nie badano. Spodziewane jest zwiększenie całkowitego wpływu rylpiwiryny na organizm. (hamowanie enzymów CYP3A)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
<i>Antagoniści CCR5</i>		
Marawirok	Nie badano. Nie są spodziewane klinicznie istotne interakcje między 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 lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Telaprewir* 750 mg co 8 godzin	telaprewir AUC ↓ 5% telaprewir C _{min} ↓ 11% telaprewir C _{max} ↓ 3% ryłpiwiryna AUC ↑ 78% ryłpiwiryna C _{min} ↑ 93% ryłpiwiryna C _{max} ↑ 49%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
INNE LEKI		
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie podawać produktu leczniczego EDURANT w skojarzeniu z tymi lekami przeciwpadaczkowymi, gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego produktu leczniczego EDURANT.
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 produktu EDURANT 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 PRZECIWIW MYKOBAKTERIOM		
<p>Ryfabutyna* 300 mg raz na dobę[†]</p> <p>300 mg raz na dobę (+ 25 mg ryłpiwiryny raz na dobę)</p> <p>300 mg raz na dobę (+ 50 mg ryłpiwiryny raz na dobę)</p>	<p>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} ↔</p> <p><u>ryłpiwiryna AUC ↓ 42%</u> <u>ryłpiwiryna C_{min} ↓ 48%</u> <u>ryłpiwiryna C_{max} ↓ 31%</u></p> <p><u>ryłpiwiryna AUC ↑ 16%*</u> <u>ryłpiwiryna C_{min} ↔*</u> <u>ryłpiwiryna C_{max} ↑ 43%*</u></p> <p>* w porównaniu z samą ryłpiwiryną 25 mg raz na dobę</p> <p><u>(indukcja enzymów CYP3A)</u></p>	<p>Podczas jednoczesnego podawania produktu EDURANT z ryfabutyną, dawka produktu EDURANT powinna być zwiększona z 25 mg do 50 mg raz na dobę. Jeśli jednoczesne podawanie ryfabutyny zostanie przerwane, należy zmniejszyć dawkę produktu EDURANT do 25 mg raz na dobę.</p>
<p>Ryfampicyna*[#] 600 mg raz na dobę</p>	<p>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%</p> <p>(indukcja enzymów CYP3A)</p>	<p>Nie podawać produktu leczniczego EDURANT w skojarzeniu z ryfampicyną, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego produktu leczniczego EDURANT.</p>
<p>Ryfapentyna</p>	<p>Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu.</p> <p>(indukcja enzymów CYP3A)</p>	<p>Nie podawać produktu leczniczego EDURANT w skojarzeniu z ryfapentyną, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego produktu leczniczego EDURANT.</p>
ANTYBIOTYKI MAKROLIDOWE		
<p>Klarytromycyna Erytromycyna</p>	<p>Nie badano. Spodziewane jest zwiększenie całkowitego wpływu ryłpiwiryny na organizm.</p> <p>(hamowanie enzymów CYP3A)</p>	<p>Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia np. azytromycyną.</p>
GLIKOKORTYKOSTEROIDY		
<p>Deksametazon (podawany układowo z wyjątkiem dawki jednorazowej)</p>	<p>Nie badano. Spodziewane jest zależne od dawki zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu.</p> <p>(indukcja enzymów CYP3A)</p>	<p>Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego EDURANT z deksametazonem podawanym układowo (z wyjątkiem jednorazowego podania), gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego produktu leczniczego EDURANT. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia, szczególnie podczas długotrwałej terapii.</p>

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 produktu leczniczego EDURANT w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego produktu leczniczego EDURANT.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu. (zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)	
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
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 produktu leczniczego EDURANT z antagonistami receptora-H ₂ . Można stosować tylko te leki z grupy antagonistów receptora-H ₂ , które mogą być podawane raz na dobę.
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)	Należy stosować dokładny schemat dawkowania z podawaniem antagonisty receptora-H ₂ co najmniej 12 godzin przed i 4 godziny po podaniu produktu leczniczego EDURANT.
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 produktu leczniczego EDURANT z lekami zobojętniającymi. Leki zobojętniające należy podawać wyłącznie co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po zastosowaniu produktu leczniczego EDURANT.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon* 60-100 mg raz na dobę, dawkowanie indywidualne	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 22% R(-) metadon C _{max} ↓ 14% rylpiwiryna AUC ↔* rylpiwiryna C _{min} ↔* rylpiwiryna C _{max} ↔* * na podstawie danych historycznych	Nie jest konieczna modyfikacja dawki na początku podawania metadonu w skojarzeniu z produktem leczniczym EDURANT. 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 PRZECIWKAZRZEPOWE		
Eteksylan dabigatran	Nie badano. Nie można wykluczyć ryzyka zwiększenia stężeń dabigatranu w osoczu. (hamowanie glikoproteiny P w jelitach)	Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego podawania produktu leczniczego EDURANT 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 produktu leczniczego EDURANT w skojarzeniu z produktami zawierającymi ziele dziurawca, gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego produktu leczniczego EDURANT.
LEKI PRZECIWBÓLOWE		
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 produktem leczniczym EDURANT oceniano w badaniu klinicznym. Pozostałe interakcje lekowe są prognostyczne.

Badanie interakcji przeprowadzono stosując większą niż zalecana dawkę produktu leczniczego EDURANT i oceniając maksymalny wpływ na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Zalecenia dawkowania odnoszą się do zalecanej dawki produktu leczniczego EDURANT 25 mg podawanej raz na dobę.

† Badanie interakcji przeprowadzono stosując większą niż zalecana dawkę produktu leczniczego EDURANT.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Dostępne są ograniczone dane dotyczące możliwych interakcji farmakodynamicznych pomiędzy ryłpiwiryną a produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp 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 wywoływania częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających i dobrze kontrolowanych badań farmakokinetyki produktu leczniczego EDURANT u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały brak szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3) i ograniczone przenikanie przez łożysko. Nie wiadomo czy u kobiet w ciąży EDURANT przenika przez łożysko. Nie wykazano teratogenności ryłpiwiryny u szczurów i królików.

Produktu leczniczego EDURANT nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy ryłpiwiryna przenika do mleka ludzkiego. EDURANT przenika do mleka u szczurów. Z powodu zarówno możliwości przeniesienia HIV, jak i możliwości wystąpienia objawów niepożądanych u karmionego piersią dziecka, należy pouczyć matkę, aby nie karmiła piersią podczas stosowania produktu leczniczego EDURANT.

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. Nie przeprowadzano badań wpływu produktu leczniczego EDURANT na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów stosujących EDURANT stwierdzano 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

Ocena profilu bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych z 96 tygodni pochodzących od 1368 pacjentów z kontrolowanych badań fazy III TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE), przeprowadzonych u nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, z których 686 otrzymywało EDURANT w dawce 25 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1). Mediany czasu, w którym pacjent był narażony na działanie produktu leczniczego EDURANT i na działanie efawirenzu wynosiły odpowiednio 104,3 i 104,1 tygodni. Większość działań niepożądanych wystąpiło w pierwszych 48 tygodniach terapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 zebrano działania niepożądane zgłaszane przez dorosłych pacjentów leczonych produktem leczniczym EDURANT. Wybrane nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych związane z leczeniem (stopnia 3 lub 4), uznane jako działania niepożądane, zawarto w stopce poniżej tabeli 2. 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 objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane przez nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych produktem leczniczym EDURANT (zbiorcze dane z analizy 96 tygodni badań III fazy ECHO i THRIVE) N=686		
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości występowania	Działania niepożądane (EDURANT + 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

*

W analizie 96 tygodni kontrolowanych badań fazy III ECHO i THRIVE najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) o nasileniu co najmniej umiarkowanym były: depresja (4,1%), ból głowy (3,5%), bezsenność (3,5%), wysypka (2,3%) i ból brzucha (2,0%).

#

Wybrane nieprawidłowości (stopnia 3 lub 4) wyników badań laboratoryjnych, związane z leczeniem, uznane jako działania niepożądane, raportowane u pacjentów leczonych produktem leczniczym EDURANT w zbiorczych danych z 96 tygodni z badań ECHO i THRIVE były następujące: zwiększenie aktywności amylazy trzustkowej (3,8%), zwiększenie aktywności AspAT (2,3%), zwiększenie aktywności AlAT (1,6%), zwiększenie stężenia 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 trombocytów (0,1%) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo: 0,1%).

Nie stwierdzono dodatkowych działań niepożądanych u dorosłych pacjentów w badaniach III fazy ECHO i THRIVE pomiędzy tygodniami 48 i 96 ani w czasie 240 tygodni fazy IIB badania TMC278-C204.

Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych

U pacjentów otrzymujących EDURANT w analizie 96 tygodni badań III 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.

W zbiorczych badaniach III fazy ECHO i THRIVE stężenie kreatyniny w osoczu zwiększyło się nieznacznie podczas 96 tygodni leczenia produktem EDURANT. Większość przypadków wystąpiło w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia. Średnia zmiana wyniosła w sumie 0,1 mg/dl (zakres: -0,3 mg/dl do 0,6 mg/dl). U zakwalifikowanych do badań osób z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stwierdzone zwiększenie stężeń kreatyniny było podobne do obserwowanego u osób z prawidłową czynnością nerek. Zmian tych nie uważa się za istotne klinicznie, gdyż nie odzwierciedlają zmian przesączania kłębuszkowego i żadna osoba badana nie przerwała leczenia z powodu zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu. Zwiększenie stężeń kreatyniny było podobne jak podczas podawania głównych leków z grupy N(t)RTI.

W zbiorczych badaniach III fazy ECHO i THRIVE, po 96 tygodniach, stwierdzono całkowitą średnią zmianę stężenia podstawowego kortyzolu w porównaniu do stanu wyjściowego, wynoszącą -19,1 (-30,85; -7,37) nmol/l w grupie przyjmującej EDURANT i -0,6 (-13,29; 12,17) nmol/l w grupie przyjmującej efawirenz. Po 96 tygodniach średnia zmiana stężenia kortyzolu stymulowanego ACTH w porównaniu do stanu wyjściowego była mniejsza w grupie przyjmującej EDURANT (+18,4 ± 8,36 nmol/l) niż w grupie przyjmującej efawirenz (+54,1 ± 7,24 nmol/l). Średnie wartości zarówno podstawowych jak i stymulowanych ACTH stężeń kortyzolu w tygodniu 96 mieściły się w zakresach norm. Te zmiany parametrów bezpieczeństwa nadnerczy były nieistotne klinicznie. Nie stwierdzono klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności gonad u dorosłych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Lipodystrofia

U pacjentów zakażonych HIV skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe wiązało się ze zmianami rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym z zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej obwodowej i twarzy, zwiększeniem masy tłuszczu w jamie brzusznej i otłuszczeniem narządów trzewnych, rozrostem piersi oraz nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w okolicy grzbietowo-szyjnej (bawoli kark) (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego EDURANT u dzieci w wieku do lat 18. Brak dostępnych danych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U otrzymujących EDURANT pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występowała częściej niż u otrzymujących EDURANT pacjentów bez współistniejącego zakażenia. Ta obserwacja dotyczy także grupy otrzymującej efawirenz. Całkowite działanie farmakokinetyczne ryłpiwiryny na organizm u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem był podobny jak 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 produktu leczniczego EDURANT u ludzi są ograniczone. Leczenie przedawkowania produktu leczniczego EDURANT polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego czynności życiowe, w tym monitorowania objawów czynności życiowych i EKG (odstęp QT), oraz na obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Podanie węgla aktywowanego może pomóc w usunięciu niewchłoniętej substancji czynnej. 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, NNRTI (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 EC_{50} 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 EC_{50} w zakresie od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml), to nie zaleca się leczenia zakażeń HIV-2 produktem leczniczym EDURANT ze względu na brak danych klinicznych.

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

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 III, u 62 (z całkowitej liczby 72) badanych, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe w grupie otrzymującej EDURANT, 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 na ryłpiwirynie 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 ryłpiwiryną, często jednocześnie z substytucją M184I. W analizie z 48 tygodni, 31 z 62 niepowodzeń wirusologicznych na ryłpiwirynie 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 z 96 tygodni 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 EDURANT i efawirenz. Z tych niepowodzeń wirusologicznych 9 z 24 i 4 z 14 wystąpiło odpowiednio u pacjentów z wyjściową wiremią < 100 000 kopi/ml.

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 nielezione, i dlatego nie można ich stosować do prognozowania skuteczności ryłpiwiryny u osób, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe obejmujące leki przeciwretrowirusowe.

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 pacjenci zakażeni HIV-1

W zbiorczej analizie oporności z 96 tygodni badań fazy III (ECHO i THRIVE), spośród 86 badanych, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe produktem leczniczym EDURANT 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 produkcie EDURANT 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 produktu leczniczego EDURANT 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 produktu leczniczego EDURANT 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 produktu leczniczego EDURANT 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 w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wcześniej nieleczeni pacjenci zakażeni HIV-1

Dowody skuteczności produktu leczniczego EDURANT oparte są na analizach danych z 96 tygodni z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, z aktywną kontrolą, badań fazy III TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE). Badania były identycznie zaprojektowane, z różnicą w podstawowym schemacie terapii (BR). W analizie skuteczności po 96 tygodniach porównywano odsetek odpowiedzi wirusologicznej [potwierdzenie niewykrywalności miana wirusa (< 50 kopii RNA HIV-1/ml)] u pacjentów otrzymujących EDURANT w dawce 25 mg raz na dobę razem ze schematem podstawowym, z odsetkiem odpowiedzi u pacjentami otrzymującymi efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę razem ze schematem podstawowym. Stwierdzono podobną skuteczność produktu leczniczego EDURANT w każdym z badań, wykazując równoważność z efawirenzem.

Nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo pacjentów zakażonych HIV-1 kwalifikowano do badania, jeśli miano wirusa wynosiło ≥ 5000 kopii RNA HIV-1/ml 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 EDURANT i efawirenz. Tabela 3 przedstawia wybrane dane oraz charakterystyki początkowe choroby u pacjentów w grupach otrzymujących EDURANT 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	
	EDURANT + 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 produktem leczniczym EDURANT i efawirenzem. Odsetek odpowiedzi (potwierdzona nieoznaczalna wiremia < 50 kopii/ml RNA HIV-1) w tygodniu 96 był porównywalny pomiędzy grupami otrzymującymi EDURANT i efawirenz. Częstość niepowodzeń wirusologicznych była większa w grupie otrzymującej EDURANT 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 były częstsze w grupie efawirenu w tygodniu 96 niż w grupie otrzymującej EDURANT. Większość tych rezygnacji z leczenia wystąpiła podczas pierwszych 48 tygodni terapii.

Tabela 4. Rezultaty wirusologiczne w badaniach ECHO i THRIVE (dane zbiorcze po 48 tygodniach (pierwsza) i analiza po 96 tygodniach; ITT-TLOVR[†])						
	Wynik analizy 48 tygodni			Wynik analizy 96 tygodni		
	EDURANT + BR N=686	Efawirenz + BR N=682	Stwierdzona różnica (95% CI)[‡]	EDURANT + BR N=686	Efawirenz + BR N=682	Stwierdzona różnica (95% CI)[‡]
Odpowiedź (potwierdzona wiremia < 50 kopii RNA HIV- 1/ml) ^{§#}	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Brak odpowiedzi						
Niepowodzenie leczenia przeciwvirusowego [†]						
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 działania niepożądanego	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Rezygnacja z leczenia niewynikająca z działania 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 ($\times 10^6$ 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)

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 zwykłego przybliżenia.

§ 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 $p < 0,0001$ (non-inferiority z 12% marginesem) 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 EDURANT 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 emtrycytabiną	abakawir z lamiwudyną	wszystkie*
Leczenie produktem EDURANT				
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 produktu leczniczego EDURANT 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 jakiegokolwiek mutacji związanej z opornością.

U pacjentów, u których nie powiodło się leczenie produktem leczniczym EDURANT i u których rozwinęła się oporność na EDURANT, stwierdzano zwykle oporność krzyżową na inne zarejestrowane NNRTI (etrawiryne, efawirenz, newirapina).

Badanie TMC278-C204 było randomizowanym badaniem fazy IIb, 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 produktu leczniczego EDURANT), 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 produktu leczniczego EDURANT 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 produktu leczniczego EDURANT wynoszącą 25 mg, wybraną do stosowania w badaniach fazy III. 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 < 50 kopii RNA HIV-1/ml, otrzymujących EDURANT w dawce 25 mg (N=93) wyniósł 76%, a pacjentów otrzymujących efawirenz (N=89) – 71%. Średnia zmiana z punktu początkowego liczby komórek CD4+ wyniosła $146 \times 10^6/l$ u pacjentów otrzymujących EDURANT w dawce 25 mg i $160 \times 10^6/l$ u pacjentów otrzymujących efawirenz.

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego EDURANT w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV-1 pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej terapii przeciwretrowirusowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne ryłpiwiryny oceniono u zdrowych dorosłych osób i u wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1. Całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm był ogólnie mniejszy u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 niż u osób zdrowych.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie ryłpiwiryny w osoczu jest osiągnięte 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 **naależy koniecznie przyjmować razem z posiłkiem**, aby uzyskać optymalne wchłanianie. Przyjmowanie produktu leczniczego EDURANT na czczo lub tylko z napojem odżywczym może powodować, że stężenie ryłpiwiryny w osoczu jest zmniejszone, 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 ¹⁴C, w kale i w moczu wykrywa się odpowiednio około 85% i 6,1% promieniotwórczości. Około 25% podanej dawki rylpiwiryny jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej. Tylko śladowe ilości niezmienionej rylpiwiryny (< 1% dawki) wykryto w moczu.

Dodatkowe informacje o szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka rylpiwiryny u dzieci i młodzieży jest przedmiotem badań. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak wystarczających danych (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne rylpiwiryny 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 rylpiwiryny u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Analiza właściwości farmakokinetycznych u osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że rasa nie ma istotnego klinicznie wpływu na całkowity wpływ rylpiwiryny na organizm.

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała, że współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C nie ma istotnego klinicznie wpływu na całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm.

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 korzyści przeważają 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).

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 dawkach niewywołujących dających się zaobserwować działań niepożądanych (NOAEL, ang. *No Observed Adverse Effects Levels*) całkowity wpływ na organizm obserwowany u zarodków i płodów szczurów i królików był odpowiednio 15- i 70-krotnie większy niż taki wpływ u ludzi 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 21-krotnie (myszy) i 3-krotnie (szczury) większy niż całkowity wpływ stwierdzany u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki (25 mg raz na dobę). U szczurów nie stwierdzono występowania związanych z lekiem nowotworów. U myszy zaobserwowano nowotwory wątrobowokomórkowe u samców i samic. Zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe u myszy mogą być charakterystyczne dla gryzoni.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Polisorbat 20
Silikonowana celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna

Hypromeloza 2910 6 mPa·s

Tytanu dwutlenek E171

Makrogol 3000

Triacetyna

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.

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
Belgium

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/736/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 28 listopad 2011

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/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) 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(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) 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 z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany 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.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EDURANT, 25 mg, tabletki powlekane
rylpiwiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg rylpiwiryny (w postaci chlorowodoru 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(I) 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(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/736/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

edurant 25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EDURANT, 25 mg, tabletki powlekane
rylpiwiryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletki 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(I) 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(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/736/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

EDURANT, 25 mg, tabletki powlekane rylpiwiryna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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, farmaceuty lub pielęgniarki, 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 wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. 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 jest lekiem stosowanym 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.

Ten lek nie leczy zakażenia wirusem HIV. Podczas stosowania leku EDURANT u pacjenta może wciąż dochodzić do zakażeń i innych chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV. Może także dojść do przekazania wirusa kolejnym osobom, dlatego ważne jest zachowanie środków ostrożności, aby zapobiec zakażeniu innych osób.

EDURANT stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwko wirusowi HIV w leczeniu osób dorosłych powyżej 18 lat, zakażonych wirusem HIV, wcześniej nieleczonych lekami przeciw 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:

- karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina (leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki);

- ryfampicyna i ryfapentyna (leki stosowane w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych, np. gruźlicy);
- omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, 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 zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

EDURANT nie leczy zakażenia wirusem HIV. Jest częścią schematu leczniczego, stosowanego w celu zmniejszenia liczby wirusów we krwi. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, pomimo, że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

U osób przyjmujących EDURANT nadal mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z wirusem HIV. Należy regularnie kontaktować się z lekarzem.

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 w przeszłości występowały **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 jakiegokolwiek **zmiany dotyczące sylwetki lub tkanki tłuszczowej**, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. U pacjentów przyjmujących EDURANT może dochodzić do przyrostu, zmniejszenia lub zmiany rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.
- Jeśli pacjent zauważy u siebie **objawy zakażenia**, 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.

Dzieci i młodzież

EDURANT nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży, ponieważ dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat są niewystarczające.

Inne leki i EDURANT

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 farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych 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:

- ryfabutynę (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 (w wieku powyżej 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 (> 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 (> 18 lat)”;
- metadon (stosowany po odstawieniu lub w leczeniu uzależnienia od narkotyków);
- eteksylan dabigatranu (lek przeciwzakrzepowy).

EDURANT z jedzeniem i pićciem

Konieczne jest przyjmowanie leku EDURANT razem z posiłkiem. Posiłek jest istotny do uzyskania właściwego stężenia substancji czynnej w organizmie. Sam napój odżywczy (np. bogato białkowy) nie zastępuje posiłku. Patrz punkt 3 “Jak stosować EDURANT”.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, powinna niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Kobieta w ciąży nie powinna przyjmować leku EDURANT bez specjalnego zalecenia lekarza.

Kobieta zakażona HIV nie może karmić piersią, ponieważ może dojść do zakażenia dziecka wirusem HIV poprzez mleko.

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

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

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 (w wieku powyżej 18 lat)

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 trzy 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.
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 “Stosowanie innych leków”);
3. **Jeśli pacjent stosuje antagonistów 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 “Stosowanie innych leków”). Antagonistów receptora H₂ nie należy przyjmować dwa razy na dobę. Należy omówić z lekarzem prowadzącym alternatywny schemat stosowania.

Odkręcanie zakrętki zabezpieczającej przed dostępem dzieci



Plastikowa butelka została wyposażona w zakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Można ją otworzyć przyciskając plastikową zakrętkę i obracając jednocześnie 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) sny patologiczne.

Pominięcie zastosowania leku EDURANT

Jeśli pominięcie dawki leku EDURANT zauważy się **w ciągu 12 godzin**, należy jak najszybciej przyjąć tabletkę. EDURANT należy przyjmować koniecznie 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 pacjent zwymiotuje w ciągu mniej niż 4 godzin od przyjęcia leku EDURANT, należy przyjąć wraz z posiłkiem jeszcze jedną tabletkę. Jeśli pacjent zwymiotuje później niż po 4 godzinach od przyjęcia leku EDURANT, nie trzeba przyjmować dodatkowej tabletki, a następną tabletkę przyjąć 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

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 częste działania niepożądane (występują częściej niż u 1 na 10 osób):

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

Częste działania niepożądane (występują rzadziej niż u 1 na 10 osób):

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

Niezbyt częste działania niepożądane (występują rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- objawy przedmiotowe lub podmiotowe stanu zapalnego lub zakażenia (zespół reaktywacji immunologicznej).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, lub farmaceucie lub pielęgniarce. 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.

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 chlorowodoru ryłpiwiryny. Każda tabletkę leku EDURANT zawiera 25 mg ryłpiwiryny w postaci chlorowodoru ryłpiwiryny.
- Pozostałe składniki rdzenia tabletki powlekanej to: laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, powidon K30, polisorbat 20, silikonowana celuloza mikrokrystaliczna i magnezu stearynian. Otoczka tabletki zawiera: laktozę jednowodną, hypromelozę 2910 6 mPa.s, dwutlenek tytanu E171, makrogol 3000 i triacetynę.

Jak wygląda EDURANT i co zawiera opakowanie

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana, z wytłoczonym oznakowaniem „TMC” po jednej stronie i „25” po drugiej.
Plastikowa butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κόπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/YYYY}.

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