

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EDURANT 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää rilpiviriinihydrokloridia vastaten 25 mg:aa rilpiviriiniä.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 56 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera halkaisijaltaan 6,4 mm:n kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”TMC” ja vastakkaiselle puolelle ”25”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

EDURANT, yhdistelmänä muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa, on tarkoitettu ihmisen tyypin 1 immuunikatovirusinfektion (HIV-1-infektion) hoitoon aikuisille ja vähintään 25 kg:n painoisille pediatriksille potilaille, joilla ei tiedetä olevan mutaatioita, jotka liittyvät resistenssiin ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien luokkaan kuuluville lääkkeille (NNRTI-lääkkeille), ja joiden viruskuorma on  $\leq 100\,000$  HIV-1 RNA -kopiota/ml (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Genotyypin resistenssimäärittämisen tulisi ohjata EDURANTin käyttöä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

Suosittelun EDURANT-annos aikuisille ja vähintään 25 kg:n painoisille pediatriksille potilaille on **yksi** 25 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. EDURANT **on otettava aterian yhteydessä** (ks. kohta 5.2).

#### *Dispergoituvat tabletit*

EDURANT-valmistetta on saatavana myös 2,5 mg:n dispergoituvina tabletteina pediatriksille potilaille, joiden ikä on 2 vuodesta alle 18 vuoteen ja jotka painavat vähintään 14 kg mutta alle 25 kg. Näille pediatriksille potilaille suositeltu EDURANT-annostus perustuu painoon. Biologisessa hyötyosuudessa havaittiin ero 1 x 25 mg:n kalvopäällysteisten tablettien ja 10 x 2,5 mg:n dispergoituvien tablettien välillä, joten ne eivät ole keskenään vaihtokelpoisia.

#### *Annoksen säätäminen*

Jos potilas käyttää samanaikaisesti rifabutiinia, EDURANT-annos on suurennettava 50 mg:aan (kaksi 25 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa. Kun rifabutiinin samanaikainen käyttö lopetetaan, EDURANT-annos on pienennettävä 25 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

### *Annoksen unohtuminen*

Jos potilas unohtaa ottaa EDURANT-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa tavanomaisesta lääkkeenottoajankohdasta, potilaan on otettava lääke mahdollisimman pian aterian yhteydessä, minkä jälkeen palataan noudattamaan tavanomaista lääkkeenottoaikataulua. Jos potilas unohtaa ottaa EDURANT-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua, potilas ei saa ottaa unohtunutta annosta, vaan hoitoa jatketaan tavanomaisen hoitoaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 4 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisen jälkeen, hänen on otettava uusi EDURANT-tabletti ruoan kanssa. Jos potilas oksentaa, kun lääkkeen ottamisesta on kulunut yli neljä tuntia, hänen ei tarvitse ottaa uutta EDURANT-annosta ennen seuraavaa tavanomaista lääkkeenottoajankohtaa.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät*

EDURANT-tablettien käytöstä > 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa on vähän tietoa. EDURANT-annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2). EDURANT-hoitoa on annettava varoen tälle potilasryhmälle.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

EDURANT-hoitoa on tutkittu pääasiassa potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden rilpiviriiniannostusta ei tarvitse muuttaa. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti, rilpiviriinihoidossa on oltava varovainen. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti, rilpiviriinihoitoa voi antaa yhdessä voimakkaiden CYP3A-estäjien (esim. ritonaviirilla tehostettujen HIV-proteaasinestäjien) kanssa vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat (ks. kohta 5.2).

Rilpiviriinihoito aiheutti hoidon varhaisessa vaiheessa seerumin keskimääräisen kreatiniinipitoisuuden vähäistä suurenemista, joka pysyi ajan mittaan tasaisena ja jota ei katsota kliinisesti oleelliseksi (ks. kohta 4.8).

#### *Maksan vajaatoiminta*

EDURANTin käytöstä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A tai B) sairastaville potilaille on vähän tietoa. EDURANT-annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. EDURANT-tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. EDURANT-hoitoa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh-luokka C). EDURANT-hoitoa ei siksi suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

EDURANT-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten tai alle 14 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Raskaus*

Altistuksen rilpiviriinille havaittiin olleen raskauden aikana tavanomaista pienempi, joten viruskuormaa pitää seurata tarkoin. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita siirtymistä jonkin toisen antiretrovirushoidon käyttöön (ks. kohdat 4.4, 4.6, 5.1 ja 5.2).

### Antotapa

EDURANT on otettava suun kautta kerran päivässä **aterian yhteydessä** (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteiset tabletit suositellaan nielemään kokonaisena (pureskelematta ja murskaamatta tablettia) veden kanssa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

EDURANT-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkevalmisteiden kanssa, koska plasman rilpiviriinipitoisuus saattaa pienentyä huomattavasti (CYP3A-entsyymien induktion tai mahan pH-arvon suurenemisen seurauksena), minkä seurauksena EDURANT-valmisteen hoitoteho saattaa hävitä (ks. kohta 4.5):

- epilepsialääkkeet karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- mykobakteerilääkkeet rifampisiini, rifapentiini
- protonipumpun estäjät, kuten omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli, rabepratsoli
- systeemisesti käytettävä glukokortikoidi deksametasoni, kerta-annosta lukuun ottamatta
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Virologinen epäonnistuminen ja resistenssin kehittyminen

EDURANT-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on tapahtunut virologinen epäonnistuminen jonkin toisen antiretroviruslääkehoidon yhteydessä. Kohdassa 5.1 luetellut rilpiviriiniresistenssiin liittyvät mutaatiot on mainittu vain ohjaamaan EDURANT-valmisteen käyttöä potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet hoitoa.

Aikuisilla tehtyjen vaiheen 3 tutkimusten TMC278-C209 (ECHO) ja TMC278-C215 (THRIVE) 96 viikon ajanjakson yhdistetyssä tehon analyysissä rilpiviriinihoitoa saaneilla potilailla, joiden viruskuorma oli lähtötilanteessa > 100 000 HIV-1 RNA -kopiota/ml, oli suurempi virologisen epäonnistumisen riski (18,2 % rilpiviriinihoidossa vs 7,9 % efavirensihoidossa) kuin potilailla, joiden viruskuorma oli lähtötilanteessa ≤ 100 000 HIV-1 RNA -kopiota/ml (5,7 % rilpiviriinihoidossa vs 3,6 % efavirensihoidossa). Rilpiviriiniryhmässä todettiin näiden tutkimusten 48 ensimmäisen viikon aikana suurempi virologisen epäonnistumisen riski (ks. kohta 5.1). Kun potilaan lähtötilanteen viruskuorma oli > 100 000 HIV-1 RNA -kopiota/ml ja hänelle oli tapahtunut virologinen epäonnistuminen, hoidosta aiheutuvaa resistenssiä ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NNRTI-lääkkeiden) luokkaan kuuluville lääkkeille esiintyi useammin. Jos potilaalle tapahtui virologinen epäonnistuminen rilpiviriinihoidon yhteydessä, potilaalle kehittyi lamivudiiniin/emtricitabiiniin liittyvä resistenssi useammin kuin efavirensiä käytettäessä tapahtuneen virologisen epäonnistumisen yhteydessä (ks. kohta 5.1).

Nuorilla ja pediatriisilla potilailla tehdyt löydökset TMC278-C213-tutkimuksessa olivat yleensä yhdenmukaiset näiden tietojen kanssa. TMC278HTX2002-tutkimuksessa ei havaittu virologisia epäonnistumisia (ks. lisätietoa kohdasta 5.1).

Rilpiviriinillä tulisi hoitaa vain sellaisia potilaita, joiden katsotaan todennäköisesti sitoutuvan hyvin antiretroviruslääkehoitoon, koska optimaalista heikompi hoitoon sitoutuminen voi johtaa resistenssin kehittymiseen ja jatkohoitovaihtoehtojen sulkeutumiseen pois käytöstä.

Kuten muidenkin antiretroviruslääkkeiden käytön yhteydessä, resistenssitestauksen on ohjattava rilpiviriinin käyttöä (ks. kohta 5.1).

#### Sydän ja verisuonisto

Hoitoannoksia suurempiin rilpiviriiniannoksiin (75 mg ja 300 mg kerran vuorokaudessa) on liittynyt sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä) havaittua QTc-ajan pitenemistä (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 5.2). Suositusannoksina 25 mg kerran vuorokaudessa käytettyyn EDURANT-hoitoon ei ole liittynyt kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia QTc-aikaan. EDURANT-valmisteen käytössä on oltava varovainen, jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita, joiden käyttöön tiedetään liittyvän kääntyvien kärkien takykardiaa.

## Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Sellaisille HIV-infektiopotilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunivaje antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireettomia tai piileviä opportunistipatogeeneja kohtaan. Tämä reaktio voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai pahentaa aikaisempia oireita. Tällaisia oireita on todettu etenkin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä näistä reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet tulee arvioida ja tarvittaessa hoitaa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

### *Raskaus*

EDURANTia saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa mahdollisen riskin. Raskauden aikana kerran vuorokaudessa otettujen 25 mg:n rilpiviriiniannosten jälkeen altistuksen rilpiviriinille havaittiin olleen tavanomaista pienempi. Vaiheen 3 tutkimuksissa tavanomaista pienempiin rilpiviriinialtistuksiin, jotka olivat samankaltaisia kuin raskauden aikana, on liittynyt suurentunut virologisen epäonnistumisen riski, minkä vuoksi viruskuormaa pitää seurata tarkoin (ks. kohdat 4.6, 5.1 ja 5.2). Vaihtoehtoisesti voidaan harkita toiseen antiretrovirushoitoon siirtymistä.

## Tärkeää tietoa EDURANTin sisältämistä aineista

EDURANT sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Rilpiviriinialtistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet

Rilpiviriini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 (CYP)3A:n kautta. CYP3A-entsyymiä indusoivat tai estävät lääkevalmisteet saattavat siten vaikuttaa rilpiviriinin puhdistumaan (ks. kohta 5.2). Rilpiviriinin ja CYP3A-entsyymiä indusoivien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön on havaittu pienentävän rilpiviriinipitoisuutta plasmassa, mikä saattaa heikentää rilpiviriinin hoitotehoa. Rilpiviriinin ja CYP3A-entsyymiä estävien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön on havaittu suurentavan rilpiviriinipitoisuutta plasmassa. Rilpiviriinin ja mahan pH-arvoa suurentavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa pienentää rilpiviriinipitoisuutta plasmassa, mikä saattaa heikentää EDURANT-valmisteen hoitotehoa.

### Lääkevalmisteet, joihin rilpiviriinin käyttö vaikuttaa

Rilpiviriini ei suositeltuina annoksina käytettynä todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkityksellisesti altistukseen CYP-entsyymien välityksellä metaboloituville lääkevalmisteille. Rilpiviriini estää P-glykoproteiinia *in vitro* (IC<sub>50</sub> on 9,2 µM). Rilpiviriini ei vaikuttanut kliinisessä tutkimuksessa merkityksellisesti digoksiinin farmakokinetiikkaan. Sitä ei kuitenkaan välttämättä voida täysin sulkea pois, että rilpiviriini voi suurentaa altistusta muille P-glykoproteiinin kuljettamille lääkkeille, jotka ovat herkempiä P-glykoproteiinin estymiselle suolistossa, esim. dabigatraanieteksilatille.

Rilpiviriini on MATE-2K-kuljettajaproteiinin estäjä *in vitro* (IC<sub>50</sub> < 2,7 nM). Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tiedetä.

Taulukossa 1 on lueteltu todetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset tiettyjen antiretroviruslääkkeiden ja muiden kuin antiretroviruslääkkeiden kanssa.

*Yhteisvaikutustaulukko*

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Taulukossa 1 on lueteltu rilpiviriinin ja samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (käytetyt merkinnät: suureneminen "↑", pieneneminen "↓", ei muutosta "↔", ei oleellinen "NA", luottamusväli "CI").

<b>Taulukko 1: YHTEISVAIKUTUKSET JA ANNOSSUOSITUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA KÄYTETTYNÄ</b>		
<b>Lääkevalmisteet terapeuttisen alueen mukaan</b>	<b>Yhteisvaikutukset Muutoksen geometrinen keskiarvo (%)</b>	<b>Suosituks yhdistelmäkäyttöön</b>
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Antiretroviruslääkkeet</b>		
<i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset HIV:n käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI/N[<i>t</i>]RTI-lääkkeet)</i>		
Didanosiiini*# 400 mg kerran vuorokaudessa	didanosiiini AUC ↑ 12 % didanosiiini C <sub>min</sub> NA didanosiiini C <sub>max</sub> ↔ rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C <sub>min</sub> ↔ rilpiviriini C <sub>max</sub> ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Didanosiiini pitää antaa vähintään kaksi tuntia ennen rilpiviriinin antamista tai aikaisintaan neljä tuntia sen jälkeen.
Tenofoviiridisoproksiili*# 245 mg kerran vuorokaudessa	tenofoviiri AUC ↑ 23 % tenofoviiri C <sub>min</sub> ↑ 24 % tenofoviiri C <sub>max</sub> ↑ 19 % rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C <sub>min</sub> ↔ rilpiviriini C <sub>max</sub> ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut NRTI-lääkkeet (abakaviiri, emtrisitabiini, lamivudiini, stavudiini ja tsidovudiini)	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Non-nukleosidirakenteiset HIV:n käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i>		
NNRTI-lääkkeet (delavirdiini, efavirentsi, etraviriini, nevirapiini)	Ei tutkittu.	Rilpiviriinin ja muiden NNRTI-lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei suositella.
<i>HIV-proteaasinestäjät – samanaikaisesti pieniannoksen ritonaviirin kanssa käytettynä</i>		
Darunaviiri/ritonaviiri*# 800/100 mg kerran vuorokaudessa	darunaviiri AUC ↔ darunaviiri C <sub>min</sub> ↓ 11 % darunaviiri C <sub>max</sub> ↔ rilpiviriini AUC ↑ 130 % rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 178 % rilpiviriini C <sub>max</sub> ↑ 79 %  (CYP3A-entsyymien esto)	Rilpiviriinin ja ritonaviirilla tehostettujen proteaasinestäjien samanaikainen käyttö suurentaa rilpiviriinipitoisuutta plasmassa, mutta annosta ei ole tarpeen muuttaa.
Lopinaviiri/ritonaviiri (pehmeä geelikapseli)*# 400/100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	lopinaviiri AUC ↔ lopinaviiri C <sub>min</sub> ↓ 11 % lopinaviiri C <sub>max</sub> ↔ rilpiviriini AUC ↑ 52 % rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 74 % rilpiviriini C <sub>max</sub> ↑ 29 %  (CYP3A-entsyymien esto)	
Muut tehostetut proteaasinestäjät (atatsanaviiri/ritonaviiri, fosamprenaviiri/ritonaviiri, sakinaviiri/ritonaviiri, tipranaviiri/ritonaviiri)	Ei tutkittu.	

<i>HIV-proteasainestäjät – ilman samanaikaista pieniannoksista ritonaviiria</i>		
Tehostamattomat proteasainestäjät (atatsanaviiri, fosamprenaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri)	Ei tutkittu. Altistuksen rilpiviriinille odotetaan suurenevan.  (CYP3A-entsyymien esto)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>CCR5:n estäjät</i>		
Maraviroki	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>HIV-integraasin estäjät</i>		
Raltegraviiri*	raltegraviiri AUC ↑ 9 % raltegraviiri C <sub>min</sub> ↑ 27 % raltegraviiri C <sub>max</sub> ↑ 10 % rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C <sub>min</sub> ↔ rilpiviriini C <sub>max</sub> ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>Muut viruslääkkeet</b>		
Ribaviriini	Ei tutkittu. Kliinisesti merkityksellisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Simepreviiri*	simepreviiri AUC ↔ simepreviiri C <sub>min</sub> ↔ simepreviiri C <sub>max</sub> ↑ 10 % rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 25 % rilpiviriini C <sub>max</sub> ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>MUUT LÄÄKEAINEET</b>		
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
Karbamatsepiini Okskarbatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuksien odotetaan pienenevän merkittävästi.  (CYP3A-entsyymien induktio)	Rilpiviriiniä ei saa käyttää yhdistelmänä näiden epilepsialääkkeiden kanssa, koska niiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa rilpiviriinin terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).
<b>ATSOLISIENILÄÄKKEET</b>		
Ketokonatsoli*# 400 mg kerran vuorokaudessa	ketokonatsoli AUC ↓ 24 % ketokonatsoli C <sub>min</sub> ↓ 66 % ketokonatsoli C <sub>max</sub> ↔  (CYP3A-entsyymien induktio tutkimuksessa käytettyjen suurten rilpiviriiniannosten seurauksena)  rilpiviriini AUC ↑ 49 % rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 76 % rilpiviriini C <sub>max</sub> ↑ 30 %  (CYP3A-entsyymien esto)	Rilpiviriinin ja ketokonatsolin yhdistelmää voidaan käyttää suositusannoksina 25 mg kerran vuorokaudessa ilman annoksen muuttamista.
Flukonatsoli Itrakonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli	Ei tutkittu. EDURANTin ja atsolisienilääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa rilpiviriinipitoisuutta plasmassa.  (CYP3A-entsyymien esto)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

<b>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</b>		
<p>Rifabutiini* 300 mg kerran vuorokaudessa†</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (+ 25 mg rilpiviriiniä kerran vuorokaudessa)</p> <p>300 mg kerran vuorokaudessa (+ 50 mg rilpiviriiniä kerran vuorokaudessa)</p>	<p>rifabutiini AUC ↔ rifabutiini C<sub>min</sub> ↔ rifabutiini C<sub>max</sub> ↔ 25-<i>O</i>-desasetyylirifabutiini AUC ↔ 25-<i>O</i>-desasetyylirifabutiini C<sub>min</sub> ↔ 25-<i>O</i>-desasetyylirifabutiini C<sub>max</sub> ↔ rilpiviriini AUC ↓ 42 % rilpiviriini C<sub>min</sub> ↓ 48 % rilpiviriini C<sub>max</sub> ↓ 31 %</p> <p>rilpiviriini AUC ↑ 16 %* rilpiviriini C<sub>min</sub> ↔* rilpiviriini C<sub>max</sub> ↑ 43 %*</p> <p>* verrattuna 25 mg:aan pelkkää rilpiviriiniä kerran vuorokaudessa</p> <p>(CYP3A-entsyymien induktio)</p>	<p>Rilpiviriiniannos on suurennettava rilpiviriinin ja rifabutiinin yhdistelmäkäytön ajaksi 25 mg:sta kerran vuorokaudessa 50 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun rifabutiinin yhdistelmäkäyttö lopetetaan, rilpiviriiniannos on pienennettävä 25 mg:aan kerran vuorokaudessa.</p>
<p>Rifampisiini** 600 mg kerran vuorokaudessa</p>	<p>rifampisiini AUC ↔ rifampisiini C<sub>min</sub> NA rifampisiini C<sub>max</sub> ↔ 25-desasetyylirifampisiini AUC ↓ 9 % 25-desasetyylirifampisiini C<sub>min</sub> NA 25-desasetyylirifampisiini C<sub>max</sub> ↔ rilpiviriini AUC ↓ 80 % rilpiviriini C<sub>min</sub> ↓ 89 % rilpiviriini C<sub>max</sub> ↓ 69 %</p> <p>(CYP3A-entsyymien induktio)</p>	<p>Rilpiviriiniä ei saa käyttää yhdistelmänä rifampisiinin kanssa, koska niiden samanaikainen käyttö johtaa todennäköisesti rilpiviriinin terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Rifapentiini</p>	<p>Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuksien odotetaan pienenevän merkittävästi.</p> <p>(CYP3A-entsyymien induktio)</p>	<p>Rilpiviriiniä ei saa käyttää yhdistelmänä rifapentiinin kanssa, koska niiden samanaikainen käyttö johtaa todennäköisesti rilpiviriinin terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).</p>
<b>MAKROLIDIANTIBIOOTIT</b>		
<p>Klaritromysiini Erytromysiini</p>	<p>Ei tutkittu. Altistuksen rilpiviriinille odotetaan suurenevan.</p> <p>(CYP3A-entsyymien esto)</p>	<p>Muita vaihtoehtoja, esim. atsitromysiiniä, on harkittava, jos mahdollista.</p>
<b>GLUKOKORTIKOIDIT</b>		
<p>Deksametasoni (systeeminen, kerta-annosta lukuun ottamatta)</p>	<p>Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuksien odotetaan pienenevän annosriippuvaisesti.</p> <p>(CYP3A-entsyymien induktio)</p>	<p>Rilpiviriiniä ei saa käyttää yhdistelmänä systeemisesti käytettävän deksametasonin kanssa (kerta-annosta lukuun ottamatta), koska niiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa rilpiviriinin terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3). Muita vaihtoehtoja on harkittava, etenkin pitkäaikaisen käytön yhteydessä.</p>

<b>PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT</b>		
Omepratsoli*# 20 mg kerran vuorokaudessa	omepratsoli AUC ↓ 14 % omepratsoli C <sub>min</sub> NA omepratsoli C <sub>max</sub> ↓ 14 % rilpiviriini AUC ↓ 40 % rilpiviriini C <sub>min</sub> ↓ 33 % rilpiviriini C <sub>max</sub> ↓ 40 %  (imeytyminen vähenee mahan pH-arvon nousun seurauksena)	Rilpiviriiniä ei saa käyttää yhdistelmänä protonipumpun estäjien kanssa, koska niiden samanaikainen käyttö johtaa todennäköisesti rilpiviriinin terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).
Lansopratsoli Rabepratsoli Pantopratsoli Esomepratsoli	Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuksien odotetaan pienenevän merkittävästi.  (imeytyminen vähenee mahan pH-arvon nousun seurauksena)	
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTORIN SALPAAJAT</b>		
Famotidiini*# 40 mg:n kerta-annos 12 tuntia ennen rilpiviriiniä otettuna	rilpiviriini AUC ↓ 9 % rilpiviriini C <sub>min</sub> NA rilpiviriini C <sub>max</sub> ↔	Rilpiviriiniä on käytettävä erityisen varoen yhdistelmänä H <sub>2</sub> -reseptorin salpaajien kanssa. Ainoastaan H <sub>2</sub> -reseptorin salpaajia, joita voidaan ottaa kerran vuorokaudessa, voidaan käyttää. Hoidossa on noudatettava tarkasti aikataulua, jossa H <sub>2</sub> -reseptorin salpaaja otetaan vähintään 12 tuntia ennen rilpiviriiniä tai aikaisintaan 4 tuntia sen ottamisen jälkeen.
Famotidiini*# 40 mg:n kerta-annos 2 tuntia ennen rilpiviriiniä otettuna	rilpiviriini AUC ↓ 76 % rilpiviriini C <sub>min</sub> NA rilpiviriini C <sub>max</sub> ↓ 85 %  (imeytyminen vähenee mahan pH-arvon nousun seurauksena)	
Famotidiini*# 40 mg:n kerta-annos 4 tuntia rilpiviriinin jälkeen otettuna	rilpiviriini AUC ↑ 13 % rilpiviriini C <sub>min</sub> NA rilpiviriini C <sub>max</sub> ↑ 21 %	
Simetidiini Nitsatidiini Ranitidiini	Ei tutkittu.  (imeytyminen vähenee mahan pH-arvon nousun seurauksena)	
<b>ANTASIDIT</b>		
Antasidit (esim. alumiini- tai magnesiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti)	Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuksien odotetaan pienenevän merkittävästi.  (imeytyminen vähenee mahan pH-arvon nousun seurauksena)	Rilpiviriiniä on käytettävä erityisen varoen yhdistelmänä antasidien kanssa. Antasideja saa käyttää vain vähintään 2 tuntia ennen rilpiviriiniä tai aikaisintaan 4 tuntia rilpiviriinin jälkeen.
<b>HUUMAAVAT KIPULÄÄKKEET</b>		
Metadoni* 60–100 mg kerran vuorokaudessa, yksilöllinen annos	R(-) metadoni AUC ↓ 16 % R(-) metadoni C <sub>min</sub> ↓ 22 % R(-) metadoni C <sub>max</sub> ↓ 14 % rilpiviriini AUC ↔* rilpiviriini C <sub>min</sub> ↔* rilpiviriini C <sub>max</sub> ↔* * perustuu historiallisiin verrokkeihin	Rilpiviriinin ja metadonin yhdistelmän käyttö voidaan aloittaa ilman annosmuutoksia. Kliinistä seuranta kuitenkin suositellaan, koska joidenkin potilaiden metadoniannosta saattaa olla tarpeen muuttaa ylläpito-hoidon aikana.
<b>SYDÄMEN RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET</b>		
Digoksiini*	digoksiini AUC ↔ digoksiini C <sub>min</sub> NA digoksiini C <sub>max</sub> ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>ANTIKOAGULANTIT</b>		
Dabigatraanieteksilaaatti	Ei tutkittu. Plasman dabigatraanipitoisuuden suurenemisriskiä ei voida sulkea pois.  (suoliston P-gp:n esto)	Rilpiviriinin ja dabigatraanieteksilaaatin yhdistelmää on käytettävä varoen.



<b>DIABETESLÄÄKKEET</b>		
Metformiini* 850 mg:n kerta-annos	metformiini AUC ↔ metformiini C <sub>min</sub> NA metformiini C <sub>max</sub> ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>ROHDOSVALMISTEET</b>		
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ei tutkittu. Plasman rilpiviriinipitoisuuksien odotetaan pienenevän merkittävästi.  (CYP3A-entsyymien induktio)	Rilpiviriiniä ei saa käyttää yhdistelmänä mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa, koska niiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa rilpiviriinin terapeuttisen vaikutuksen häviämiseen (ks. kohta 4.3).
<b>SÄRKYLÄÄKKEET</b>		
Parasetamoli** 500 mg:n kerta-annos	parasetamoli AUC ↔ parasetamoli C <sub>min</sub> NA parasetamoli C <sub>max</sub> ↔ rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C <sub>min</sub> ↑ 26 % rilpiviriini C <sub>max</sub> ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>EHKÄISYTABLETTIVALMISTEET</b>		
Etinyliestradioli* 0,035 mg kerran vuorokaudessa Noretisteroni* 1 mg kerran vuorokaudessa	etinyliestradioli AUC ↔ etinyliestradioli C <sub>min</sub> ↔ etinyliestradioli C <sub>max</sub> ↑ 17 % noretisteroni AUC ↔ noretisteroni C <sub>min</sub> ↔ noretisteroni C <sub>max</sub> ↔ rilpiviriini AUC ↔* rilpiviriini C <sub>min</sub> ↔* rilpiviriini C <sub>max</sub> ↔* * perustuu historiallisiin verrokkeihin	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>		
Atorvastatiini** 40 mg kerran vuorokaudessa	atorvastatiini AUC ↔ atorvastatiini C <sub>min</sub> ↓ 15 % atorvastatiini C <sub>max</sub> ↑ 35 % rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C <sub>min</sub> ↔ rilpiviriini C <sub>max</sub> ↓ 9 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<b>FOSFODIESTERAASI TYYPPI 5:N (PDE-5) ESTÄJÄT</b>		
Sildenafilifiili** 50 mg:n kerta-annos	sildenafilifiili AUC ↔ sildenafilifiili C <sub>min</sub> NA sildenafilifiili C <sub>max</sub> ↔ rilpiviriini AUC ↔ rilpiviriini C <sub>min</sub> ↔ rilpiviriini C <sub>max</sub> ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Vardenafiili Tadalafilifiili	Ei tutkittu.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

\* Rilpiviriinin ja lääkevalmisteen välisiä yhteisvaikutuksia tutkittiin kliinisessä tutkimuksessa. Kaikki muut esitetyt lääkeyhteisvaikutukset olivat ennakoituja.

# Tämä yhteisvaikutustutkimus on toteutettu suuremmilla kuin suositelluilla rilpiviriiniannoksilla, kun arvioitiin samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden suurinta vaikutusta. Annostussuositukset soveltuvat suositeltuun rilpiviriiniannokseen 25 mg kerran vuorokaudessa.

† Tämä yhteisvaikutustutkimus on toteutettu suuremmalla kuin suositellulla rilpiviriiniannoksella.

### QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

Rilpiviriinin ja EKG:ssä havaittavaa QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden välisten farmakodynaamisten yhteisvaikutusten mahdollisuudesta on vähän tietoa. Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa hoitoannoksia suurempien rilpiviriiniannosten (75 mg kerran vuorokaudessa ja 300 mg kerran vuorokaudessa) on osoitettu EKG:ssä pidentävän QTc-aikaa (ks. kohta 5.1). EDURANTia on käytettävä varoen lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan kääntyvien kärkien takykardiaa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300 – 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että rilpiviriinillä olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2). Altistuksen rilpiviriinille havaittiin olleen raskauden aikana tavanomaista pienempi, joten viruskuormaa pitää seurata tarkoin.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Rilpiviriinin käyttöä raskauden aikana voidaan tarvittaessa harkita.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö rilpiviriini ihmisillä äidinmaitoon. Rilpiviriini erittyy rottien maitoon. Rintaruokituille imeväisille mahdollisesti ilmenevien haittavaikutusten vuoksi rilpiviriiniä saavia äitejä on kehoitettava olemaan imettämättä.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

### Hedelmällisyys

Rilpiviriinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

EDURANT-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin EDURANTia käyttäneillä potilailla on kuitenkin raportoitu uupumusta, heitehuimausta ja uneliaisuutta, mikä on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuustietojen yhteenveto

Kliinisen kehitysohjelman aikana (vaiheen 3 kontrolloituihin tutkimuksiin TMC278-C209 (ECHO) ja TMC278-C215 (THRIVE) osallistui 1 368 potilasta) 55,7 %:lla tutkittavista esiintyi vähintään yksi haittavaikutus (ks. kohta 5.1). Yleisimmin ( $\geq 2$  %) raportoituja vaikeusasteeltaan vähintään keskivaikeita haittavaikutuksia olivat masennus (4,1 %), päänsärky (3,5 %), unettomuus (3,5 %) ihottuma (2,3 %) ja vatsakipu (2,0 %). Yleisimpiä hoitoon liittyneitä vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 7:llä (1,0 %) rilpiviriiniä saaneella potilaalla. Rilpiviriinihoitoryhmän altistuksen keston mediaani oli 104,3 viikkoa ja efavirentsiä saaneessa ryhmässä se oli 104,1 viikkoa. Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi 48 ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Hoidosta aiheutuneita tiettyjä kliinisten laboratorioarvojen (luokan 3 tai luokan 4) poikkeavuuksia, joita raportoitiin EDURANT-hoitoa saaneilla potilailla ja jotka katsotaan haittavaikutuksiksi, olivat suurentunut haimaperäisen amylaasin pitoisuus (3,8 %), suurentunut ASAT-arvo (2,3 %), suurentunut ALAT-arvo (1,6 %), suurentunut LDL-kolesterolipitoisuus (paastotilassa, 1,5 %), pienentynyt veren valkosolumäärä (1,2 %), suurentunut lipaasipitoisuus (0,9 %), suurentunut bilirubiinipitoisuus (0,7 %), suurentunut triglyseridipitoisuus (paastotilassa, 0,6 %), pienentynyt hemoglobiinipitoisuus (0,1 %), pienentynyt trombosyyttimäärä (0,1 %) ja suurentunut kokonaiskolesterolipitoisuus (paastotilassa, 0,1 %).

## Haittavaikutustaulukko

Yhteenveto rilpiviriinihoitoa saaneilla aikuispotilailla raportoiduista haittavaikutuksista on esitetty taulukossa 2. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaisesti.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1 / 1\,000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Taulukko 2: Antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomilla aikuisilla HIV-1-infektiopotilailla, jotka saivat rilpiviriinihoitoa, raportoidut haittavaikutukset (vaiheen 3 tutkimusten ECHO ja THRIVE 96 viikon yhdistettyjen tietojen analyysi), N = 686</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutukset (rilpiviriini + peruslääkitys)</b>
Veri ja imukudos	yleinen	vähentynyt veren valkosolumäärä vähentynyt hemoglobiinipitoisuus vähentynyt trombosyyttimäärä
Immuunijärjestelmä	melko harvinainen	elpyvän immuniteetin oireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin yleinen	suurentunut kokonaiskolesterolipitoisuus (paastotilassa) suurentunut LDL-kolesterolipitoisuus (paastotilassa)
	yleinen	heikentynyt ruokahalu suurentunut triglyseridipitoisuus (paastotilassa)
Psyykkiset häiriöt	hyvin yleinen	unettomuus
	yleinen	poikkeavat unet masennus unihäiriöt alakuloisuus
Hermosto	hyvin yleinen	päänsärky heiteläisyys
	yleinen	uneliaisuus
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	pahoinvointi suurentunut haimaperäisen amylaasin pitoisuus
	yleinen	vatsakipu oksentelu suurentunut lipaasipitoisuus epämiellyttävä tunne vatsassa suun kuivuminen
Maksa ja sappi	hyvin yleinen	suurentunut transaminaasipitoisuus
	yleinen	suurentunut bilirubiinipitoisuus
Iho ja ihonalainen kudos	yleinen	ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	uupumus

BR = peruslääkitys

N = tutkimuspotilaiden lukumäärä

### *Laboratorioarvojen poikkeavuudet*

Vaiheen 3 tutkimusten ECHO ja THRIVE viikon 96 analyysissä rilpiviriiniryhmän kokonaiskolesterolipitoisuuden keskimuutos lähtötilanteesta (paastotilassa) oli 5 mg/dl, HDL-kolesterolipitoisuuden keskimuutos (paastotilassa) 4 mg/dl, LDL-kolesterolin keskimuutos (paastotilassa) 1 mg/dl ja triglyseridipitoisuuden keskimuutos (paastotilassa) -7 mg/dl.

### Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

#### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloittaminen vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektiopotilaille voi laukaista tulehduksellisen reaktion oireetonta tai piilevää opportunisti-infektiota kohtaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on

myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat (12-vuotiaat – alle 18-vuotiaat)

##### *TMC278-C213-tutkimuksen kohortti 1*

Turvallisuusarvio perustuu viikolla 48 tehtyyn analyysiin yhden hoitoryhmän avoimen, vaiheen 2 TMC278-C213-tutkimuksen kohortista 1, jossa 36 nuorta vähintään 32 kg:n painoista HIV-1-infektiopotilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretrovirushoitoa, saivat rilpiviriiniä (25 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 5.1). Potilaiden altistuksen kestoajan mediaani oli 63,5 viikkoa. Yksikään potilaista ei keskeyttänyt hoitoa haittavaikutusten vuoksi. Aikuisilla havaittuihin haittavaikutuksiin verrattuna ei tunnistettu uusia haittavaikutuksia.

Useimpien haittavaikutusten vaikeusasteluokka oli 1 tai 2. TMC278-C213-tutkimuksen kohortissa 1 yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteluokat, esiintyvyys vähintään 10 %) olivat päänsärky (19,4 %), masennus (19,4 %), uneliaisuus (13,9 %) ja pahoinvointi (11,1 %). Laboratorionkokeissa ei raportoitu ASAT- ja ALAT-arvojen luokan 3–4 poikkeavuuksia eikä haittavaikutuksena luokan 3–4 transaminaasiarvojen suurenemista.

Nuorilla tehdyn TMC278-C213-tutkimuksen kohortista 1 viikolla 240 tehdyssä analyysissä ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

#### Pediatriset potilaat (2-vuotiaat – alle 12-vuotiaat)

##### *TMC278-C213-tutkimuksen kohortti 2*

Yhden hoitoryhmän avoimen, vaiheen 2 TMC278-C213-tutkimuksen kohortin 2 tutkimusasetelmana oli arvioida painon mukaan säädettyjen rilpiviriiniannosten 12,5 mg, 15 mg ja 25 mg kerran päivässä turvallisuutta HIV-1-infektiopotilailla (6-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin, joiden paino oli vähintään 17 kg), jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa antiretroviruslääkkeillä (ks. kohta 5.1). Potilaiden altistuksen kestoajan mediaani viikolla 48 tehdyssä analyysissä (viikon 48 jälkeinen jatkotutkimus mukaan lukien) oli 69,5 viikkoa (vaihteluväli 35–218 viikkoa).

Kaikki haittavaikutukset olivat lieviä tai keskivaikeita. Vähintään 2 tutkittavalla raportoituja haittavaikutuksia niiden vaikeusasteesta riippumatta olivat heikentynyt ruokahalu (3/18, 16,7 %), oksentelu (2/18, 11,1 %), suurentunut ALAT-arvo (2/18, 11,1 %), suurentunut ASAT-arvo (2/18, 11,1 %) ja ihottuma (2/18, 11,1 %). Yksikään potilaista ei keskeyttänyt hoitoa haittavaikutusten vuoksi. Aikuisilla havaittuihin haittavaikutuksiin verrattuna ei tunnistettu uusia haittavaikutuksia.

##### *TMC278HTX2002-tutkimus*

Yhden hoitoryhmän avoimen, vaiheen 2 TMC278HTX2002-tutkimuksen tutkimusasetelmana oli arvioida painon mukaan säädettyjen rilpiviriiniannosten 12,5 mg, 15 mg ja 25 mg kerran päivässä turvallisuutta HIV-1-infektiopotilailla (2-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin, joiden paino oli vähintään 10 kg) ja joilla oli saavutettu virologinen suppressio (ks. kohta 5.1). Potilaiden altistuksen kestoajan mediaani viikolla 48 tehdyssä analyysissä oli 48,4 viikkoa (vaihteluväli 47–52 viikkoa).

Kaikki haittavaikutukset olivat lieviä tai keskivaikeita. Vähintään 2 tutkittavalla raportoituja haittavaikutuksia niiden vaikeusasteesta riippumatta olivat oksentelu (4/26, 15,4 %), vatskipu (3/26, 11,5 %), pahoinvointi (2/26, 7,7 %), suurentunut ALAT-arvo (3/26, 11,5 %), suurentunut ASAT-arvo (2/26, 7,7 %) ja heikentynyt ruokahalu (2/26, 7,7 %). Yksikään potilaista ei keskeyttänyt hoitoa haittavaikutusten vuoksi. Aikuisilla havaittuihin haittavaikutuksiin verrattuna ei tunnistettu uusia haittavaikutuksia.

Rilpiviriinin turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten tai alle 14 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

## Muut erityisryhmät

### *Potilaat, joilla on myös B- ja/tai C-hepatiitti*

Jos rilpiviriinihoitoa saavalla potilaalla oli myös B- tai C-hepatiittivirusinfektio, maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista esiintyi useammin kuin rilpiviriinihoitoa saaneilla potilailla, joilla ei ollut tällaista samanaikaista infektiota. Sama havaittiin myös efavirensiryhmässä. Potilaiden farmakokineettinen altistus rilpiviriinille oli samanlainen riippumatta siitä, oliko heillä samanaikaisesti tällainen infektio.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

EDURANT-yliannostuksen hoitoon ei ole spesifistä vasta-ainetta. Rilpiviriiniyliannostuksesta ihmisellä on vähän kokemusta. Yliannostuksen oireita voivat olla päänsärky, pahoinvointi, heitehuimaus ja/tai poikkeavat unet. Rilpiviriiniyliannostuksen hoito käsittää yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet, kuten vitaalitoimintojen ja EKG:n (QT-ajan) seurannan ja potilaan kliinisen tilan tarkkailun. Jatkotoimenpiteiden pitää olla kliinisesti perusteltuja tai mahdollisen kansallisen myrkytystietokeskuksen suositusten mukaisia. Koska rilpiviriini sitoutuu tehokkaasti plasman proteiineihin, dialyysi ei todennäköisesti poista vaikuttavaa ainetta elimistöstä merkittävässä määrin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, käänteiskopioijaentsyymien estäjät, muut kuin nukleosidirakenteiset, ATC-koodi: J05AG05.

### Vaikutusmekanismi

Rilpiviriini on HIV-1-viruksen diaryylipyrimidiini-NNRTI. Rilpiviriinin aktiivisuus perustuu HIV-1-käänteiskopioijaentsyymien ei-kilpailevaan estoon. Rilpiviriini ei estä ihmisen solujen DNA-polymeraaseja  $\alpha$ ,  $\beta$  ja  $\gamma$ .

### Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Rilpiviriinillä on todettu aktiivisuutta villityypin HIV-1-laboratoriokantoja vastaan akuutisti infektoidussa T-solulinjassa; HIV-1/IIIB:n EC<sub>50</sub>-arvon mediaani oli 0,73 nM (0,27 ng/ml). Vaikka rilpiviriinillä on todettu vähäistä aktiivisuutta *in vitro* HIV-2:ta vastaan EC<sub>50</sub>-arvoilla 2 510 – 10 830 nM (920 – 3 970 ng/ml), HIV-2-infektion hoitoa rilpiviriinillä ei suositella, koska kliiniset tiedot puuttuvat.

Rilpiviriinilla on osoitettu antiviraalista aktiivisuutta useita HIV-1:n M-ryhmän (alatyypien A, B, C, D, F, G, H) primaarisia isolaatteja vastaan EC<sub>50</sub>-arvoilla 0,07–1,01 nM (0,03–0,37 ng/ml) ja O-ryhmän primaarisia isolaatteja vastaan EC<sub>50</sub>-arvoilla 2,88–8,45 nM (1,06–3,10 ng/ml).

## Resistenssi

### *Soluviljelmässä*

Rilpiviriinille resistenttejä kantoja valikoitui soluviljelyssä, joka aloitettiin käyttämällä eri lähteistä peräisin olevia villityypin HIV-1-virusia ja niiden alatyyppejä sekä NNRTI-lääkkeille resistenttiä HIV-1-virusta. Yleisimmin havaitut resistenssiin liittyvät mutaatiot olivat L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ja M230I.

Resistenssi rilpiviriinille määriteltiin EC<sub>50</sub>-arvon kerrannaismuutokseksi, joka on määrittelyn biologista raja-arvoa suurempi.

### *Aiemmin hoitamattomat aikuispotilaat*

Virologisesta epäonnistumisesta käytettiin resistenssianalyyseissä laajempaa määritelmää kuin ensisijaisessa tehon analyyseissä. Vaiheen 3 tutkimusten viikon 48 yhdistetyssä resistenssianalyyseissä 62:sta (kaikkiaan 72:sta) virologisesta epäonnistumisesta rilpiviriiniryhmässä oli olemassa resistenssitietoja lähtötilanteesta ja hoidon epäonnistumisajankohtana. Tässä analyyseissä ainakin kahdessa rilpiviriinin käytön yhteydessä tapahtuneessa virologisesta epäonnistumisesta kehittyneitä NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita (resistance-associated mutations, RAMs) olivat: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ja F227C. Näissä tutkimuksissa mutaatioiden V90I ja V189I esiintyminen lähtötilanteesta ei vaikuttanut vasteeseen. E138K-substituutio tapahtui useimmin rilpiviriinihoidon aikana, yleensä yhdessä M184I-substituution kanssa. Viikon 48 analyyseissä kaikkiaan 62:sta rilpiviriinin käytön yhteydessä tapahtuneesta virologisesta epäonnistumisesta 31 tapauksessa oli samanaikaisesti NNRTI- ja NRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita (RAMs). Näistä 31 tapauksesta 17:ssä oli E138K:n ja M184I:n yhdistelmä. Yleisimmät mutaatiot olivat samat sekä viikon 48 että viikon 96 analyyseissä.

Viikon 96 yhdistetyssä resistenssianalyyseissä havaittiin vähemmän virologisia epäonnistumisia toisen 48 viikon jakson aikana kuin ensimmäisen 48 viikon jakson aikana. Viikosta 48 viikkoon 96 tehdyssä analyyseissä 24 (3,5 %) virologista epäonnistumista tapahtui rilpiviriiniryhmässä ja 14 (2,1 %) virologista epäonnistumista tapahtui efavirentsiiryhmässä. Näissä virologisissa epäonnistumisissa 9 potilaalla 24:stä rilpiviriiniryhmässä ja 4 potilaalla 14:stä efavirentsiiryhmässä lähtötilanteen viruskuorma oli < 100 000 kopiota/ml.

### *Aiemmin hoitamattomat pediatriiset potilaat (12-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin)*

TMC278-C213-tutkimuksen kohortista 1 viikolla 240 tehdyssä resistenssianalyyseissä rilpiviriiniresistenssiin liittyviä mutaatioita (RAM) havaittiin 46,7 %:lla (7/15) tutkittavista, joilla tapahtui virologinen epäonnistuminen ja joista oli lähtötilanteen jälkeisiä genotyyppitietoja. Kaikilla tutkittavilla, joilla oli rilpiviriiniresistenssiin liittyviä mutaatioita, oli myös vähintään yksi hoidosta aiheutunut NRTI-resistenssiin liittyvä mutaatio viimeisessä lähtötilanteen jälkeisessä aikapisteessä, josta oli genotyyppitietoja.

### *Aiemmin hoitamattomat pediatriiset potilaat (6-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin)*

TMC278-C213-tutkimuksen kohortista 2 tehdyssä lopullisessa resistenssianalyyseissä rilpiviriiniresistenssiin liittyviä mutaatioita havaittiin 83,3 %:lla (5/6) tutkittavista, joista oli lähtötilanteen jälkeisiä genotyyppitietoja; näistä kuudesta tutkittavasta kahdella mutaatiot havaittiin ensimmäisten 48 viikon aikana ja neljällä tutkittavalla, joilla oli rilpiviriiniresistenssiin liittyviä mutaatioita, oli myös vähintään yksi hoidosta aiheutunut NRTI-resistenssiin liittyvä mutaatio viimeisessä lähtötilanteen jälkeisessä aikapisteessä, josta oli genotyyppitietoja.

### *Pediatriiset potilaat (2-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin), joilla oli saavutettu virologinen suppressio*

TMC278HTX2002-tutkimuksessa yhdelläkään tutkittavalla ei tapahtunut virologista epäonnistumista eikä todettu hoidosta aiheutunutta resistenssiä.

Kun huomioidaan kaikki käytettävissä olevat aiemmin hoitamattomia potilaita koskevat *in vitro*- ja *in vivo* -tiedot, seuraavat resistenssiin liittyvät mutaatiot saattavat vaikuttaa rilpiviriinin aktiivisuuteen, kun niitä esiintyy lähtötilanteesta: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L,

Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ja M230L. Näiden rilpiviriiniresistenssiin liittyvien mutaatioiden tulisi vain ohjata EDURANTin käyttöä aiemmin hoitamattomassa potilasjoukossa. Nämä resistenssiin liittyvät mutaatiot perustuvat aiemmin hoitamattomien tutkimuspotilaiden *in vivo* -tietoihin eikä niitä siksi voida käyttää ennakoimaan rilpiviriinin aktiivisuutta tutkimuspotilaissa, joilla on esiintynyt virologinen epäonnistuminen jonkin antiretroviruslääkitystä sisältäneen hoidon yhteydessä.

Kuten muidenkin antiretroviruslääkevalmisteiden käytön yhteydessä, resistenssitestauksen tulisi ohjata EDURANTin käyttöä.

### Ristiresistenssi

#### *Kohdennettu NNRTI-mutantivirus*

Kun paneeli koostui 67 HIV-1-rekombinantista laboratoriokannasta, joissa oli yksi resistenssiin liittyvä mutaatio NNRTI-resistenssiin liittyvissä käänteiskopioijaentsyymien kohdissa (RT-kohdissa), kuten yleisimmin esiintyvät substituutit K103N ja Y181C, rilpiviriinillä todettiin antiviraalista aktiivisuutta näistä kannoista 64:ää (96 %) kantaa vastaan. Yksittäisiä resistenssiin liittyviä mutaatioita, joihin liittyi herkkyuden häviäminen rilpiviriinille, olivat K101P, Y181I ja Y181V. K103N-substituutio ei yksinään aiheuttanut herkkyuden heikkenemistä rilpiviriinille, mutta K103N ja L100I yhdessä esiintyessään johtivat 7-kertaisesti heikentyneeseen herkkyuteen rilpiviriinille.

#### *Rekombinantit kliiniset isolaatit*

Rilpiviriini säilytti herkkyytensä (kerrannaisuusmuutos  $\leq$  biologinen raja-arvo) 62 %:a kohtaan näistä 4786 HIV-1-rekombinantista kliinisestä isolaatista, jotka olivat resistenttejä efavirensille ja/tai nevirapiinille.

#### *Aiemmin hoitamattomat aikuiset HIV-1-infektiopotilaat*

Vaiheen 3 tutkimusten (ECHO ja THRIVE) viikon 96 yhdistetyssä resistenssianalysissä 42 tutkittavalla 86 tutkittavasta, joilla tapahtui virologinen epäonnistuminen rilpiviriinihoidon aikana, oli hoidosta aiheutuva resistenssi rilpiviriinille (genotyypianalyysi). Näillä potilailla havaittiin fenotyypiristiresistenssiä muille NNRTI-valmisteille seuraavasti: etraviriinille 32/42, efavirensille 30/42 ja nevirapiinille 16/42. Kun potilaan lähtötilanteen viruskuorma oli  $\leq$  100 000 kopiota/ml, 9 potilaalla 27 potilaasta, joilla tapahtui virologinen epäonnistuminen rilpiviriinihoidon aikana, oli hoidosta aiheutuva resistenssi rilpiviriinille (genotyypianalyysi), ja fenotyypiristiresistenssiä havaittiin seuraavina esiintyvyyksinä: etraviriini 4/9, efavirensi 3/9 ja nevirapiini 1/9.

### Vaikutukset sydämen sähkökäyrään

Rilpiviriinin suositellun annoksen 25 mg kerran päivässä vaikutusta QTcF-aikaan selvitettiin satunnaistetussa lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella (moksifloksasiini 400 mg kerran päivässä) kontrolloidussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 60 terveellä aikuisella, joille tehtiin 13 rekisteröintiä 24 tunnin aikana vakaassa tilassa. EDURANT-valmisteeseen ei liity suositellulla annoksella 25 mg kerran päivässä kliinisesti merkityksellistä vaikutusta QTc-aikaan.

Kun terapeuttista annosta suurempia rilpiviriiniannoksia 75 mg kerran päivässä ja 300 mg kerran päivässä tutkittiin terveillä aikuisilla, suurimmat keskimääräisen ajan suhteen kaltaistetut (95 %:n luottamusvälin yläraja) erot QTcF-ajassa lumelääkkeeseen verrattuna lähtötilanteen korjauksen jälkeen olivat 10,7 ms (15,3 ms) 75 mg:n annoksen yhteydessä ja 23,3 ms (28,4 ms) 300 mg:n annoksen yhteydessä. Rilpiviriiniannosten 75 mg kerran päivässä ja 300 mg kerran päivässä antaminen vakaassa tilassa johti keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon suurenemiseen noin 2,6 kertaa (75 mg:n annos) ja 6,7 kertaa (300 mg:n annos) suuremmaksi kuin suositellun rilpiviriiniannoksen 25 mg kerran päivässä yhteydessä vakaassa tilassa havaittu keskimääräinen  $C_{max}$ -arvo.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### Aikuiset potilaat

#### *Aiemmin hoitamattomat aikuiset tutkittavat*

Näyttö rilpiviriinin tehosta perustuu kahdesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, aktiivisella vertailuaineella kontrolloidusta, vaiheen 3 tutkimuksesta TMC278-C209 (ECHO) ja TMC278-C215 (THRIVE) 96 viikon ajalta saatujen tietojen analyysiin. Tutkimusten koeasetelma oli samanlainen peruslääkitystä (background regimen, BR) lukuun ottamatta. Virologisen vasteen esiintyvyyttä [viruskuorman varmistettu olevan havaitsemisrajan alapuolella (< 50 HIV-1 RNA kopiota/ml)] arvioitiin viikon 96 tehon analyysissä rilpiviriiniä 25 mg:n annoksina kerran päivässä yhdistelmänä peruslääkityksen kanssa saaneilla potilailla verrattuna efavirensiä 600 mg kerran päivässä yhdistelmänä peruslääkityksen kanssa saaneisiin potilaisiin. Rilpiviriinin tehon havaittiin olevan kummassakin tutkimuksessa samankaltainen, mikä osoitti sen vähintään samanveroiseksi (non-inferiority) efavirensihoitoon verrattuna.

Tutkimukseen otettiin mukaan antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomia HIV-1-infektiopotilaita, joiden plasman viruskuorma oli HIV-1 RNA  $\geq$  5000 kopiota/ml. Heidän herkkyytensä N(t)RTI-lääkkeille seulottiin ja tarkistettiin, ettei heillä esiintynyt erityisiä NNRTI-lääkeresistenssiin liittyviä mutaatioita. ECHO-tutkimuksessa peruslääkitykseksi oli määritelty N(t)RTI-lääkitys, tenofoviirisoproksiilifumaraatti yhdistelmänä emtrisitabiinin kanssa. THRIVE-tutkimuksessa peruslääkityksenä käytettiin kahta tutkijan valitsemaa N(t)RTI-lääkitystä: tenofoviirisoproksiilifumaraattia yhdistelmänä emtrisitabiinin kanssa tai tsidovudiinia yhdistelmänä lamivudiinin kanssa tai abakaviiria yhdistelmänä lamivudiinin kanssa. ECHO-tutkimuksessa satunnaistaminen ositettiin seulonnassa todetun viruskuorman mukaan. THRIVE-tutkimuksessa satunnaistaminen ositettiin seulonnassa todetun viruskuorman sekä peruslääkityksenä käytetyn N(t)RTI-lääkityksen mukaan.

Tässä analyysissä oli mukana 690 ECHO-tutkimukseen osallistunutta potilasta ja 678 THRIVE-tutkimukseen osallistunutta potilasta, jotka olivat olleet mukana koko 96 viikkoa kestäneen hoitajakson ajan tai vetäytyneet tutkimuksesta aikaisemmin.

ECHO- ja THRIVE-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet oli tasapainotettu rilpiviriiniryhmän ja efavirensiryhmän kesken. Taulukossa 3 esitetään rilpiviriini- ja efavirensiryhmien potilaiden tietyt sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa.

<b>Taulukko 3: Antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomien aikuisten HIV-1-infektiopotilaiden sairauden ominaisuudet ECHO- ja THRIVE-tutkimusten lähtötilanteessa (yhdistetty analyysi)</b>		
	<b>Tutkimusten ECHO ja THRIVE yhdistetyt tiedot</b>	
	<b>Rilpiviriini + peruslääkitys (BR) N = 686</b>	<b>Efavirensi + peruslääkitys (BR) N = 682</b>
<b>Sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa</b>		
Plasman HIV-1 RNA (vaihteluväli), log <sub>10</sub> kopiota/ml lähtötilanteessa, mediaani	5,0 (2–7)	5,0 (3–7)
CD4 <sup>+</sup> -solumäärän (vaihteluväli) mediaani lähtötilanteessa, x 10 <sup>6</sup> solua/l	249 (1–888)	260 (1–1 137)
Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla samanaikaisesti B/C-hepatiittivirusinfektio	7,3 %	9,5 %
Niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka käyttivät seuraavia peruslääkityksiä:		
tenofoviirisoproksiilifumaraatti yhdistelmänä emtrisitabiinin kanssa	80,2 %	80,1 %
tsidovudiini yhdistelmänä lamivudiinin kanssa	14,7 %	15,1 %
abakaviiri yhdistelmänä lamivudiinin kanssa	5,1 %	4,8 %

Peruslääkitys = BR, background regimen



Seuraavassa taulukossa 4 esitetään rilpiviriinihoitoa saaneiden ja efavirensihoitoa saaneiden potilaiden hoidon viikon 48 ja viikon 96 tehon analyysin tulokset ECHO- ja THRIVE-tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella. Vasteluku [viruskuorman varmistettu olevan havaitsemisrajan alapuolella (< 50 HIV-1 RNA kopiota/ml)] viikolla 96 oli verrannollinen rilpiviriiniiniryhmän ja efavirensiryhmän välillä. Virologisen epäonnistumisen ilmaantuvuus oli viikolla 96 suurempi rilpiviriiniiniryhmässä verrattuna efavirensiryhmään, mutta suurin osa virologisista epäonnistumisista tapahtui 48 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Hoidon lopettaminen haittatapahtumien vuoksi oli viikolla 96 yleisempää efavirensiryhmässä kuin rilpiviriiniiniryhmässä. Suurin osa näistä hoidon lopettamisista tapahtui 48 ensimmäisen hoitoviikon aikana.

<b>Taulukko 4: Aikuisten tutkittavien virologinen hoitotulos ECHO- ja THRIVE-tutkimuksissa (viikon 48 (ensisijainen) ja viikon 96 analyysin yhdistetyt tiedot; ITT-TLOVR*)</b>						
	<i>Hoitotulos viikon 48 analyysissa</i>			<i>Hoitotulos viikon 96 analyysissa</i>		
	<b>Rilpiviriini + peruslääkitys (BR) N = 686</b>	<b>Efa-virensi + peruslääkitys (BR) N = 682</b>	<b>Havaittu ero (95 %:n luottamusväli) ±</b>	<b>Rilpiviriini + peruslääkitys (BR) N = 686</b>	<b>Efa-virensi + peruslääkitys (BR) N = 682</b>	<b>Havaittu ero (95 %:n luottamusväli) ±</b>
Vaste (varmistettu < 50 HIV-1 RNA kopiota/ml) <sup>§#</sup>	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)
Ei vastetta						
Virologinen epäonnistuminen <sup>†</sup>						
Yhteensä	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
Kuolema	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Vetäytynyt tutkimuksesta haittatapahtuman vuoksi	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND
Vetäytynyt tutkimuksesta muusta syystä kuin haittatapahtuman vuoksi <sup>†</sup>	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND
<b>Vaste alaluokittain</b>						
<b>NRTI-peruslääkitys</b>						
Tenofoviiri / emtrisitabiini	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)
Tsidovudiini / lamivudiini	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)
Abakaviiri / lamivudiini	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)
<b>Lähtötilanteen viruskuorman perusteella (kopiota/ml)</b>						
≤ 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)
<b>Lähtötilanteen CD4-solun määrän perusteella (x 10<sup>6</sup> solua/l)</b>						
< 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 = potilaiden lukumäärä hoitoryhmää kohden, ND = not determined (ei määritetty)

\* Intent-to-treat-aika virologisen vasteen häviämiseen.

± Perustuu normaaliaprosimaatioon.

§ Tutkimuspotilaat saivat virologisen vasteen (viruskuorma kahdella peräkkäisellä kerralla < 50 kopiota/ml), joka säilyi viikkoon 48 saakka.

# Ennakoitu ero vasteen esiintyvyydessä (95 %:n luottamusväli): 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) viikon 48 analyysissa ja -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %) viikon 96 analyysissa; kummankin p-arvo < 0,0001 (vähintään samanveroinen [non-inferior] 12 %:n marginaalilla) logistisessa regressiomallissa, ositustekijät ja tutkimus mukaan lukien.

† Virologinen epäonnistuminen yhdistetyssä tehon analyysissä: sisältää tutkimuspotilaat, joiden viruskuorma kasvoi uudelleen (viruskuormaksi varmistettu ≥ 50 kopiota/ml vasteen saamisen jälkeen) tai joiden viruskuorma ei lainkaan pienentynyt (viruskuormaa < 50 kopiota/ml ei varmistettu lainkaan, potilaat joko jatkoivat hoitoa tai lopettivat sen hoidon tehon puuttumisen tai häviämisen vuoksi).

¶ esim. ei seurantatietoja, ei noudatettu annettuja ohjeita, suostumus peruttu.

Viikolla 96 CD4<sup>+</sup>-solumäärän keskimuutos lähtötilanteesta oli ECHO- ja THRIVE-tutkimusten yhdistetyssä analyysissa rilpiviriiniryhmässä +228 x 10<sup>6</sup> solua/l ja efavirentsiiryhmässä +219 x 10<sup>6</sup> solua/l [hoitojen arvioitu ero (95 %:n luottamusväli): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Resistenssiin liittyvä hoitotulos viikon 96 jälkeisessä yhdistetyssä resistenssianalyysissa potilailla, joilla määriteltiin tutkimussuunnitelman mukaisesti esiintyneen virologinen epäonnistuminen ja parittainen genotyyppi (lähtötilanteessa ja hoidon epäonnistuessa) on esitetty taulukossa 5.

<b>Taulukko 5: Resistenssiin liittyvä hoitotulos käytetyn NRTI-peruslääkityksen mukaan (tutkimusten ECHO ja THRIVE yhdistetyt tiedot viikon 96 resistenssianalyysissa)</b>				
	tenofoviiri/ emtricitabiini	tsidovudiini/ lamivudiini	abakaviiri/ lamivudiini	Kaikki*
<b><i>Rilpiviriinihoitoa saaneet</i></b>				
Resistenssi <sup>#</sup> emtricitabiinille /lamivudiinille % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistenssi rilpiviriinille % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<b><i>Efavirentsihoitoa saaneet</i></b>				
Resistenssi emtricitabiinille /lamivudiinille % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistenssi efavirentsilille % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

\* Niiden potilaiden lukumäärä, joilla esiintyi virologinen epäonnistuminen ja parittainen genotyyppi (lähtötilanteessa ja hoidon epäonnistuessa), oli tenofoviiri/emtricitabiiniperuslääkityksen yhteydessä 71 rilpiviriinihoitoa saaneista ja 30 efavirentsiä saaneista, tsidovudiini/lamivudiiniperuslääkityksen yhteydessä 11 rilpiviriinihoitoa saaneista ja 10 efavirentsiä saaneista sekä abakaviiri/lamivudiiniperuslääkityksen yhteydessä 4 rilpiviriinihoitoa saaneista ja 2 efavirentsiä saaneista.

# Resistenssi määriteltiin jonkin resistenssiin liittyvän mutaation ilmaantumisiksi virologisen epäonnistumisen yhteydessä.

Kun potilaan rilpiviriinihoito epäonnistui ja hänelle kehittyi resistenssi rilpiviriinihoitoa vastaan, ristiresistenssiä havaittiin yleensä muille myyntiluvallisille NNRTI-valmisteille (etraviriini, efavirentsi, nevirapiini).

Tutkimus TMC278-C204 oli satunnaistettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu, vaiheen 2b tutkimus antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomilla aikuisilla HIV-1-infektiopotilailla. Tutkimus koostui kahdesta osasta: alkuvaiheen osittain sokkoutetusta annoshakuosasta [(rilpiviriini)annokset sokkoutettu] viikkoon 96 saakka, mitä seurasi pitkäkestoinen avoin osa. Potilaat, jotka oli aluksi tutkimuksen avoimessa osassa satunnaistettu saamaan yhtä kolmesta rilpiviriiniannoksesta, saivat

kaikki rilpiviriiniannoksia 25 mg kerran päivässä sekä peruslääkitystä, kun vaiheen 3 tutkimuksen annostus oli valittu. Verrokkiryhmän potilaat saivat tutkimuksen kummassakin osassa 600 mg efavirensiä kerran päivässä sekä peruslääkitystä. Peruslääkitys koostui kahdesta tutkijan valitsemasta N(t)RTI-lääkityksestä: tsidovudiini yhdistelmänä lamivudiinin kanssa tai tenofoviiridisoproksiilifumaraatti yhdistelmänä emtrisitabiinin kanssa.

Tutkimukseen TMC278-C204 otettiin mukaan 368 antiretroviraalilääkkeillä aiemmin hoitamattomia aikuista HIV-1-infektiopotilasta, joiden plasman viruskuorma oli HIV-1 RNA  $\geq 5\,000$  kopiota/ml, jotka olivat aiemmin saaneet enintään 2 viikon ajan N(t)RTI-hoitoa tai proteaasinestäjähoitoa, jotka eivät olleet aiemmin käyttäneet NNRTI-lääkkeitä ja joiden herkkyys N(t)RTI-lääkkeille oli testattu ja samoin oli testattu, ettei heillä esiintynyt erityisiä NNRTI-lääkeresistenssiin liittyviä mutaatioita.

Viikolla 96 niiden potilaiden osuus, joiden viruskuorma oli  $< 50$  HIV-1 RNA kopiota/ml, oli rilpiviriiniannoksia 25 mg saavassa ryhmässä (N = 93) 76 % verrattuna 71 %:iin efavirensiä saaneessa ryhmässä (N = 89). CD4<sup>+</sup>-solumäärä suureni lähtötilanteesta 25 mg:n rilpiviriiniannoksia saaneilla potilailla keskimäärin  $146 \times 10^6$  solua/l ja efavirensiä saaneilla potilailla keskimäärin  $160 \times 10^6$  solua/l.

74 %:lla niistä rilpiviriinihoitoa saaneista potilaista, joilla esiintyi vaste viikolla 96, viruskuorma oli edelleen havaitsemisrajan alapuolella ( $< 50$  HIV-1 RNA kopiota/ml) viikolla 240 verrattuna 81 %:iin efavirensiä saaneista potilaista. Viikolla 240 tehdyissä analyyseissa ei todettu turvallisuuteen liittyviä ongelmia.

#### Pediatriset potilaat

##### *Aiemmin hoitamattomat pediatriset potilaat (12-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin)*

Rilpiviriiniannosten 25 mg kerran vuorokaudessa farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa yhdistelmänä tutkijan valitsemien kahta NRTI-lääkettä sisältävän peruslääkityksen kanssa arvioitiin tutkimuksen TMC278-C213 kohortissa 1. Tutkimus TMC278-C213 oli yhden hoitoryhmän, avoin, vaiheen 2 tutkimus nuorilla vähintään 32 kg:n painoisilla HIV-1-infektiopotilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa antiretrovirushoitoa. Tässä analyysissä oli mukana 36 potilasta, jotka olivat osallistuneet tutkimukseen vähintään 48 hoitoviikon ajan tai vetäytyivät tutkimuksesta aikaisemmin.

Näiden 36 tutkittavan iän mediaani oli 14,5 vuotta (vaihteluväli: 12–17 vuotta), heistä 55,6 % oli tyttöjä, 88,9 % oli mustaihoisia ja 11,1 % aasialaisia. Plasman HIV-1 RNA -määrän mediaani oli lähtötilanteessa  $4,8 \log_{10}$  kopiota/ml, ja CD4<sup>+</sup>-solumäärän mediaani lähtötilanteessa oli  $414 \times 10^6$  solua/l (vaihteluväli:  $25\text{--}983 \times 10^6$  solua/l).

Taulukossa 6 on tiivistelmä TMC278-C213-tutkimuksen kohortin 1 viikon 48 ja viikon 240 virologisista tuloksista. Viikkoon 48 mennessä kuusi tutkittavaa lopetti hoidon virologisen epäonnistumisen vuoksi, ja viikon 48 jälkeen 3 tutkittavaa lopetti hoidon. Yksi tutkittava lopetti hoidon viikolla 48 haattapahtuman vuoksi, mutta viikon 240 analyysissä ei todettu muita haattapahtumien vuoksi hoidon lopettaneita potilaita.

<b>Taulukko 6: Tutkimuksen TMC278-C213 kohortin 1 nuorten tutkittavien virologinen hoitotulos viikon 48 ja viikon 240 analyyseissa; ITT-TLOVR*</b>		
	<b>Viikko 48</b> <b>N = 36</b>	<b>Viikko 240</b> <b>N = 32</b>
Vaste (varmistettu $< 50$ HIV-1 RNA kopiota/ml) <sup>§</sup>	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)
Ei vastetta		
Virologinen epäonnistuminen <sup>±</sup>		
Yhteensä	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)
Suurentunut CD4 <sup>+</sup> -solumäärä (keskiarvo)	201,2 x 10 <sup>6</sup> solua/l	113,6 x 10 <sup>6</sup> solua/l

N = potilaiden lukumäärä hoitoryhmää kohden.

\* Intent-to-treat-aika virologisen vasteen häviämiseen.

§ Tutkimuspotilaat saivat virologisen vasteen (viruskuorma kahdella peräkkäisellä kerralla < 50 kopiota/ml), joka säilyi viikkoon 48 ja viikkoon 240 saakka.

± Virologinen epäonnistuminen tehon analyysissä: sisältää tutkimuspotilaat, joiden viruskuorma kasvoi uudelleen (viruskuormaksi varmistettu ≥ 50 kopiota/ml vasteen saamisen jälkeen) tai joiden viruskuorma ei lainkaan pienentynyt (viruskuormaa < 50 kopiota/ml ei varmistettu lainkaan, potilaat joko jatkoivat hoitoa tai lopettivat sen tehon puuttumisen tai häviämisen vuoksi).

#### *Aiemmin hoitamattomat pediatriset potilaat (6-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin)*

Painon mukaan säädettyjen rilpiviriiniannosten (12,5 mg, 15 mg ja 25 mg kerran päivässä) farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa yhdistelmänä tutkijan valitseman kahta NRTI-lääkettä sisältävän peruslääkityksen kanssa arvioitiin TMC278-C213-tutkimuksen kohortissa 2. TMC278-C213-tutkimus oli yhden hoitoryhmän avoin, vaiheen 2 tutkimus antiretroviruslääkkeillä aiemmin hoitamattomilla pediatrisilla HIV-1-infektiopotilailla, jotka olivat iältään 6 vuodesta alle 12 vuoteen ja jotka painoivat vähintään 17 kg. Viikon 48 analyysissä oli mukana 18 tutkittavaa, joista 17 tutkittavaa (94,4 %) oli mukana koko 48 viikon hoitajakson ajan ja 1 tutkittava (5,6 %) vetäytyi tutkimuksesta varhaisessa vaiheessa virologisen päätetapahtuman saavuttamisen vuoksi. Näiden 18 tutkittavan iän mediaani oli 9,0 vuotta (vaihteluväli 6–11 vuotta) ja painon mediaani oli lähtötilanteessa 25 kg (vaihteluväli 17–51 kg). 88,9 % oli mustaihoisia ja 38,9 % oli tyttöjä. Plasman viruskuorman mediaani oli lähtötilanteessa 55 400 kopiota/ml (vaihteluväli 567 – 149 000 kopiota/ml), ja CD4<sup>+</sup>-solujen lähtötilanteen absoluuttisen määrän mediaani oli 432,5 × 10<sup>6</sup> solua/l (vaihteluväli 12 – 2 068 × 10<sup>6</sup> solua/l).

Niiden tutkittavien lukumäärä, joilla oli < 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml viikolla 48, oli 13/18 (72,2 %), kun taas 3 tutkittavalla 18 tutkittavasta (16,7 %) oli viikolla 48 ≥ 50 HIV-1 RNA -kopiota/ml. Kahden tutkittavan tiedot viruskuormasta puuttuivat viikolla 48, mutta he jatkoivat mukana tutkimuksessa. Näiden kahden tutkittavan viruskuorma oli viikon 48 jälkeen < 50 kopiota/ml. Viikolla 48 CD4<sup>+</sup>-solumäärän lisäys lähtötilanteesta (mediaani) oli 220 × 10<sup>6</sup> solua/l (vaihteluväli -520–635 × 10<sup>6</sup> solua/l).

#### *Pediatriset potilaat (2-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin), joilla oli saavutettu virologinen suppressio*

Painon mukaan säädettyjen rilpiviriiniannosten (12,5 mg, 15 mg ja 25 mg) farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa yhdistelmänä tutkijan valitseman peruslääkityksen kanssa arvioitiin TMC278HTX2002-tutkimuksessa, joka oli yhden hoitoryhmän avoin, vaiheen 2 tutkimus HIV-1-infektiopotilailla, joilla oli saavutettu virologinen suppressio, jotka olivat iältään 2 vuodesta alle 12 vuoteen ja joiden paino oli vähintään 10 kg. Kaikki tutkittavat olivat mukana koko 48 viikon hoidon ajan.

Näiden 26 tutkittavan iän mediaani oli 9,9 vuotta, 61,5 % oli poikia, 50 % oli mustaihoisia, 26,9 % oli aasialaisia ja 23,1 % oli valkoihoisia. Painon mediaani oli lähtötilanteessa 28,1 kg (vaihteluväli 16–60 kg). Plasman HIV-1-viruskuorma oli 25 tutkittavalla (96,2 %) lähtötilanteessa havaitsemisrajan alapuolella (< 50 kopiota/ml) ja 1 tutkittavalla (3,8 %) plasman viruskuorma oli lähtötilanteessa ≥ 50 kopiota/ml (125 kopiota/ml). CD4<sup>+</sup>-solujen lähtötilanteen absoluuttisen määrän mediaani oli 881,5 × 10<sup>6</sup> solua/l (vaihteluväli 458 – 1 327 × 10<sup>6</sup> solua/l).

Kaikilla rilpiviriinihoitoa (yhdistelmänä peruslääkityksen kanssa) saaneilla 26 tutkittavalla oli virologinen suppressio (plasman viruskuorma < 50 kopiota/ml) viikolla 48. CD4<sup>+</sup>-solumäärän muutos (mediaani) lähtötilanteesta oli viikolla 48 -27,5 × 10<sup>6</sup> solua/l (vaihteluväli -275–279 × 10<sup>6</sup> solua/l).

#### *Raskaus*

Rilpiviriiniä yhdistelmänä peruslääkityksen kanssa tutkittiin eräässä kliinisessä tutkimuksessa 19 raskaana olleella naisella toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä lapsivuodeaikana.

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että kokonaisaltistus (AUC) rilpiviriinille osana antiretroviraalista hoitoa oli raskauden aikana noin 30 % pienempi kuin lapsivuodeaikana (6-12 viikkoa). Virologinen vaste säilyi yleensä koko tutkimuksen ajan: tutkimuksessa sen päättymiseen saakka mukana olleista 12 tutkittavasta 10 tutkittavan virussuppressio säilyi tutkimuksen päättymiseen saakka; kahden muun tutkittavan viruskuorman havaittiin suurentuneen vasta synnytyksen jälkeen, ja ainakin toisella näistä tutkittavista sen epäiltiin johtuneen puutteellisesta sitoutumisesta hoitoon. Viruksen ei todettu siirtyneen yhdellekään 10 lapsesta, jotka syntyivät niille tutkimuksessa sen päättymiseen saakka mukana olleille äideille, joista HIV-status oli tiedossa. Potilaat sietivät rilpiviriinin hyvin sekä raskauden aikana että lapsivuodeaikana. HIV-1-infektiota sairastavilla aikuisilla tunnettuun rilpiviriinin turvallisuusprofiiliin nähden ei havaittu uusia rilpiviriinin turvallisuutta koskevia löydöksiä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Rilpiviriinin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä aikuisilla tutkimuspotilailla sekä  $\geq 6$ -vuotiailla ja  $\geq 16$  kg:n painoisilla HIV-1-infektiopotilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa antiretroviruslääkkeillä ja joilla oli saavutettu virologinen suppressio. Altistus rilpiviriinille oli yleensä vähäisempää HIV-1-infektiopotilailla verrattuna terveisiin tutkimuspotilaisiin.

### Imeytyminen

Suurin rilpiviriinipitoisuus plasmassa saavutetaan suun kautta tapahtuneen annon jälkeen yleensä 4–5 tunnin kuluessa. EDURANTin absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tiedetä.

### Ruoan vaikutus imeytymiseen

Altistus rilpiviriinille oli noin 40 % pienempi, kun EDURANT otettiin paastotilassa verrattuna kalorisäällöltään normaaliin ateriaan (533 kcal) tai runsasrasvaiseen runsaskaloriseen ateriaan (928 kcal). Kun EDURANT otettiin pelkästään runsaasti valkuaisaineita sisältävän ravintojuoman kanssa, altistus oli 50 % pienempi kuin aterian yhteydessä otettuna. **EDURANT on otettava aterian yhteydessä** optimaalisen imeytymisen varmistamiseksi. EDURANTin ottaminen paastotilassa tai pelkästään ravintojuoman kanssa saattaa johtaa pienempään rilpiviriinipitoisuuteen plasmassa, mikä saattaa heikentää EDURANTin hoitotehoa (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Rilpiviriini sitoutuu noin 99,7-prosenttisesti plasman proteiineihin *in vitro*, lähinnä albumiiniin. Rilpiviriinin jakautumista muihin tiloihin kuin plasmassa (esim. aivo-selkäydinnesteeseen, sukuelinten eritteisiin) ei ole tutkittu ihmisellä.

### Biotransformaatio

*In vitro*-tutkimukset viittaavat siihen, että rilpiviriini metaboloituu lähinnä sytokromi P450 (CYP) 3A -järjestelmävälitteisen oksidatiivisen metabolian kautta.

### Eliminaatio

Rilpiviriinin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 45 tuntia. Suun kautta otetun <sup>14</sup>C-rilpiviriinikerta-annoksen jälkeen radioaktiivisuudesta keskimäärin 85 % on havaittavissa ulosteessa ja 6,1 % virtsassa. Ulostessa havaitun muuttumattoman rilpiviriinin määrä oli keskimäärin 25 % annetusta annoksesta. Virtsassa havaittiin vain pieniä jäämiä muuttumattomasta rilpiviriinistä (< 1 % annoksesta).

## Lisätiedot erityisryhmistä

### *Pediatriset potilaat*

Pediatrisilla HIV-1-infektiopotilailla, jotka olivat iältään 6 vuodesta alle 18 vuoteen ja vähintään 16 kg:n painoisia, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa antiretroviruslääkkeillä tai joilla oli saavutettu virologinen suppressio ja jotka saivat rilpiviriiniä suositeltuna painoon perustuvana hoito-ohjelmalla, rilpiviriinin farmakokinetiikka oli verrannollinen tai suurempi (eli AUC on farmakokineettisen mallinnuksen perusteella 39 % suurempi) kuin aiemmin hoitamattomilla aikuisilla HIV-1-infektiopotilailla.

Rilpiviriinin farmakokinetiikkaa alle 6-vuotiailla tai alle 16 kg:n painoisilla pediatrisilla potilailla ei ole varsinaisesti arvioitu potilailla.

### *Iäkkäät*

HIV-infektiopotilaiden populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että rilpiviriinin farmakokinetiikassa ei ollut eroja tutkitussa ikäryhmässä (18-78-vuotiailla), vain kolme tutkimuspotilaista oli 65-vuotiaita tai vanhempia. EDURANT-annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. EDURANTia on annettava varoen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

### *Sukupuoli*

Rilpiviriinin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja miesten ja naisten välillä.

### *Rotu*

Rilpiviriinin populaatiofarmakokineettinen analyysi HIV-infektiopotilailla osoitti, ettei rodulla ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta rilpiviriinialtistukseen.

### *Maksan vajaatoiminta*

Rilpiviriini metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksassa. Tutkimuksessa, jossa verrattiin 8 lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavaa potilasta 8 kaltaistettuun verrokkiin ja 8 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavaa potilasta 8 kaltaistettuun verrokkiin, altistus oli useiden rilpiviriiniannosten jälkeen 47 % suurempi lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 5 % suurempi keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Sitä ei kuitenkaan voida välttämättä sulkea pois, että keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistus farmakologisesti aktiiviselle, sitoutumattomalle rilpiviriinille on huomattavasti suurentunut.

Annoksen muuttamista ei suositella, mutta keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta. EDURANTia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh-luokka C). EDURANTia ei siksi suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 4.2).

### *Samanaikainen hepatiitti B- ja/tai hepatiitti C-virusinfektio*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että samanaikaisella hepatiitti B- ja/tai C-virusinfektiolla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta rilpiviriinialtistukseen.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Rilpiviriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Rilpiviriinin eliminaatio munuaisten kautta on hyvin vähäistä. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. EDURANTia on käytettävä varoen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoitoon, koska munuaisten toimintahäiriön seurauksena esiintyvä vaihtelu lääkkeen imeytymisessä, jakaantumisessa ja/tai metaboliassa saattaa suurentaa pitoisuuksia plasmassa. EDURANTin ja voimakkaiden CYP3A-estäjien yhdistelmää saa käyttää vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoitoon vain, jos hoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat. Koska rilpiviriini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei todennäköisesti poistu elimistöstä merkittävästi hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla (ks. kohta 4.2).

### Raskaus ja lapsivuodeaika

Altistus kokonaisrilpiviriinille, kun 25 mg:n rilpiviriiniannoksia kerran vuorokaudessa otettiin osana antiretrovirushoitoa, oli raskauden aikana (samankaltainen toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella) pienempi kuin lapsivuodeaikana (ks. taulukko 7). Sitoutumattoman (eli aktiivisen) rilpiviriinin farmakokineettiset parametrit pienenevät raskauden aikana lapsivuodeaikaan verrattuna vähemmän kuin kokonaisrilpiviriinin farmakokineettiset parametrit.

Naisilla, jotka saivat 25 mg rilpiviriiniä kerran vuorokaudessa toisen raskauskolmanneksen aikana, yksilöllisten arvojen keskiarvot olivat seuraavat: kokonaisrilpiviriinin  $C_{max}$  21 %,  $AUC_{24h}$  29 % ja  $C_{min}$  35 % pienemmät lapsivuodeaikaan verrattuna; kolmannen raskauskolmanneksen aikana yksilöllisten arvojen keskiarvot olivat seuraavat:  $C_{max}$  20 %,  $AUC_{24h}$  31 % ja  $C_{min}$  42 % pienemmät lapsivuodeaikaan verrattuna.

<b>Taulukko 7. Antiretroviraaliseen hoitoon kuuluneen 25 mg:n rilpiviriiniannosten kerran vuorokaudessa antamisen jälkeiset kokonaisrilpiviriinin farmakokineettiset tulokset toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana sekä lapsivuodeaikana</b>			
<b>Kokonaisrilpiviriinin farmakokinetiikka</b> (keskiarvo $\pm$ keskihajonta, $t_{max}$ : mediaani [vaihteluväli])	<b>Lapsivuodeaika (6–12 viikkoa)</b> (n = 11)	<b>Toinen raskauskolmannes</b> (n = 15)	<b>Kolmas raskauskolmannes</b> (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	2 714 $\pm$ 1 535	1 792 $\pm$ 711	1 762 $\pm$ 662

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Toistuvan altistuksen toksisuus

Jyrsijöillä havaittiin maksatoksisuutta, johon liittyi maksaentsyymien induktio. Koirilla havaittiin kolestaasin kaltaisia vaikutuksia.

#### Reproduktiotoksisuustutkimukset

Eläinkokeista ei saatu näyttöä olennaisesta alkio- tai sikiötoksisuudesta eikä vaikutuksista lisääntymistoimintoihin. Rilpiviriini ei ollut teratogeeninen rotille ja kaniineille. Altistus ( $AUC$ :n perusteella) alkioille ja sikiöille haitattomilla annoksilla (No Observed Adverse Effects Levels, NOAELs) oli rotilla 15 kertaa ja kaniineilla 70 kertaa suurempi kuin ihmiselle (vähintään 12-vuotiaalle ja yli 32 kg:n painoiselle) suositellusta annoksesta 25 mg kerran päivässä aiheutuva altistus.

#### Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Rilpiviriinin karsinogeenisuutta tutkittiin antamalla valmistetta hiirille ja rotille letkuruokintana suun kautta enintään 104 viikon ajan. Systeminen altistus rilpiviriinille ( $AUC$ :n perusteella) oli pienimmillä karsinogeenisuustutkimuksissa tutkituilla annoksilla yli 12-kertainen (hiirellä) ja yli 1,4-kertainen (rotalla) verrattuna ihmisellä annoksesta 25 mg kerran päivässä odotettavaan altistukseen. Rotalla ei esiintynyt lääkkeeseen liittyviä neoplasmoja. Hiirellä rilpiviriini oli positiivinen sekä urosten että naaraiden hepatosellulaaristen neoplasmojen osalta. Hiirellä havaitut hepatosellulaariset löydökset saattavat olla jyrsijäspesifisiä.

Rilpiviriini on todettu negatiiviseksi metabolia-aktivaatiojärjestelmän puuttuessa ja läsnä ollessa Amesin käänteismutaatiokokeessa *in vitro* ja klastogeenisessä hiiren lymfomakokeessa *in vitro*. Rilpiviriini ei aiheuttanut kromosomivaurioita hiiren mikrotumakokeessa *in vivo*.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium (E468)  
Povidoni K30 (E1201)  
Polysorbaatti 20  
Silikoitu mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Tabletin päällyste

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi 2910 6 mPa.s (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3000  
Triasetiini (E1518)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Herkkä valolle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

75 ml:n suurtiheyspolyeteenipurkki (HDPE-purkki), jossa polypropeeninen turvasuljin ja foliosinetti. Yksi kartonkikotelo sisältää yhden 30 tabletin purkin.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/736/001



## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. marraskuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. heinäkuuta 2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09/2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.