

1. LEGEMIDLETS NAVN

EDURANT 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 56 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvit til offwhite, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med diameter på 6,4 mm, preget med "TMC" på den ene siden og "25" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

EDURANT, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er indisert ved behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1-infeksjon) hos antiretroviral behandlingsnaive pasienter som er 12 år eller eldre med virusmengde $\leq 100\,000$ hiv-1-RNA kopier/ml.

Genotypisk resistenstesting bør være veiledende for bruk av EDURANT (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør startes av lege med erfaring innen behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen av EDURANT er én 25 mg tablett tatt én gang daglig. EDURANT **skal tas sammen med et måltid** (se pkt. 5.2).

Dosejustering

Hos pasienter som får rifabutin samtidig, bør dosen av EDURANT økes til 50 mg (to 25 mg tabletter) tatt én gang daglig. Dersom samtidig bruk av rifabutin avbrytes, bør dosen av EDURANT reduseres til 25 mg tatt én gang daglig (se pkt. 4.5).

Glemt dose

Hvis en pasient har glemt en dose av EDURANT og det ikke er gått mer enn 12 timer fra tidspunktet den vanligvis tas, skal pasienten ta legemidlet sammen med et måltid så snart som mulig og deretter fortsette med vanlig doseringsplan. Hvis en pasient har glemt en dose av EDURANT og det er gått mer enn 12 timer, skal pasienten ikke ta den glemte dosen, men fortsette med vanlig doseringsplan.

Hvis en pasient kaster opp innen 4 timer etter inntak av legemidlet, bør en ny tablett EDURANT tas sammen med et måltid. Hvis en pasient kaster opp mer enn 4 timer etter inntak av legemidlet behøver ikke pasienten ta en ny dose med EDURANT før det er tid for den neste, planlagte dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrenset informasjon om bruk av EDURANT hos pasienter > 65 år. Dosejustering av EDURANT er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2). EDURANT bør brukes med forsiktighet hos denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

EDURANT har primært blitt undersøkt hos pasienter med normal nyrefunksjon. Dosejustering av rilpivirin er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom bør rilpivirin brukes med forsiktighet. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom bør kombinasjonen av rilpivirin og en sterk CYP3A-hemmer (f.eks. ritonavir-forsterket hiv-proteasehemmer) kun brukes dersom nytten oppveier risikoen (se pkt. 5.2).

Behandling med rilpivirin resulterte i en tidlig liten økning av gjennomsnittlige kreatininnivåer i serum som holdt seg stabile over tid og som ikke anses som klinisk relevant (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset informasjon om bruk av EDURANT hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad A eller B). Dosejustering av EDURANT er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. EDURANT bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. EDURANT er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad C). EDURANT er derfor ikke anbefalt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av EDURANT hos barn i alderen < 12 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Graviditet

Lavere eksponering av rilpivirin er observert under graviditet, og virusmengden bør derfor overvåkes nøye. Alternativt bør bytte til et annet ART-regime overveies (se pkt. 4.4, 4.6, 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

EDURANT skal tas oralt, én gang daglig **sammen med et måltid** (se pkt. 5.2). Det anbefales at de filmdrasjerte tablettene svelges hele med vann og at tablettene ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

EDURANT bør ikke administreres samtidig med følgende legemidler da det kan oppstå signifikant reduksjon i rilpivirins plasmakonsentrasjon (på grunn av CYP3A-enzyminduksjon eller økt pH i ventrikkelen), som kan medføre tap av terapeutisk effekt av EDURANT (se pkt. 4.5):

- antikonvulsiva som karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- antimykobakterielle midler som rifampicin, rifapentin
- protonpumpehemmere som omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- det systemiske glukokortikoidet deksametason (unntatt enkeltdosebehandling)
- johannesurt (*Hypericum perforatum*).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Virologisk svikt og resistensutvikling

EDURANT har ikke blitt undersøkt hos pasienter med tidligere virologisk svikt ved tidligere antiretroviral behandling. Oversikten over rilpivirinresistens-assosierte mutasjoner som er vist i pkt. 5.1, bør kun være veiledende for bruk av EDURANT i den behandlingsnaïve populasjonen.

I analysen av sammenslåtte effektdata fra fase-III studiene hos voksne over 96 uker, hadde pasienter behandlet med rilpivirin med baseline virusmengde > 100 000 hiv-1-RNA kopier/ml, en økt risiko for virologisk svikt (18,2 % med rilpivirin vs. 7,9 % med efavirenz) sammenlignet med pasienter med baseline virusmengde ≤ 100 000 hiv-1-RNA kopier/ml (5,7 % med rilpivirin vs. 3,6 % med efavirenz). Større risiko for virologisk svikt hos pasientene i rilpiviringruppen ble observert i de første 48 ukene av studiene (se pkt. 5.1). Pasienter med baseline virusmengde > 100 000 hiv-1-RNA kopier/ml som fikk virologisk svikt, utviste en høyere forekomst av resistens overfor klassen av ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTI-klassen) som følge av behandling. Det var flere pasienter som fikk virologisk svikt med rilpivirin som også utviklet lamivudin/emtricitabin-assosiert resistens sammenlignet med dem som fikk virologisk svikt med efavirenz (se pkt. 5.1).

Funn hos ungdom (12 til under 18 år) i studie TMC278-C213 samsvarte generelt med disse data (for detaljer, se pkt. 5.1).

Kun ungdom som antas å ha god etterlevelse ved antiretroviral behandlingen bør behandles med rilpivirin, da suboptimal etterlevelse kan medføre resistensutvikling og mangel på fremtidige behandlingsalternativer.

Som for andre antiretrovirale legemidler bør resistenstesting være veiledende for bruk av rilpivirin (se pkt. 5.1).

Kardiovaskulært

Ved supra-terapeutiske doser (75 og 300 mg én gang daglig) har rilpivirin blitt assosiert med forlengelse av QTc-intervallet ved elektrokardiogram (EKG) (se pkt. 4.5, 4.8 og 5.2). Ved den anbefalte dosen på 25 mg er ikke EDURANT assosiert med klinisk relevant effekt på QTc. EDURANT bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrasjon med legemidler med kjent risiko for Torsade de Pointes.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter som har alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon overfor asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener og påfølgende alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er vanligvis observert de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii*. Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

Graviditet

Ved graviditet skal Edurant kun brukes dersom mulig fordel berettiger mulig risiko. Lavere eksponering av rilpivirin ble observert når rilpivirin 25 mg én gang daglig ble tatt under graviditet. I fase III-studiene har lavere rilpivirineksponering, tilsvarende det som er sett under graviditet, vært forbundet med økt risiko for virologisk svikt, og virusmengden bør derfor overvåkes nøye (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt bør bytte til et annet ART-regime overveies.

Viktig informasjon om noen av innholdsstoffene i EDURANT

EDURANT inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker rilpivirineksponering

Rilpivirin metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 (CYP) 3A. Legemidler som induserer eller hemmer CYP3A kan derfor påvirke clearance av rilpivirin (se pkt. 5.2). Samtidig bruk av rilpivirin og legemidler som induserer CYP3A er vist å redusere plasmakonsentrasjonen av rilpivirin, noe som kan redusere den terapeutiske effekten til rilpivirin.

Samtidig bruk av rilpivirin og legemidler som hemmer CYP3A er vist å øke plasmakonsentrasjonen av rilpivirin.

Samtidig bruk av rilpivirin og legemidler som øker ventrikkelens pH kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av rilpivirin, noe som kan redusere den terapeutiske effekten til EDURANT.

Legemidler som påvirkes av bruk av rilpivirin

Det er lite sannsynlig at rilpivirin i en dose på 25 mg én gang daglig vil ha noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for legemidler som metaboliseres av CYP-enzymene.

Rilpivirin hemmer P-glykoprotein *in vitro* (IC₅₀ er 9,2 µM). I en klinisk studie påvirket ikke rilpivirin digoksin farmakokinetikk signifikant. Det kan imidlertid ikke helt utelukkes at rilpivirin kan øke eksponeringen for andre legemidler som transporteres av P-glykoprotein og er mer følsomme for intestinal P-gp-hemming, f.eks. dabigatran eteksilat.

Rilpivirin er en hemmer av transportøren MATE-2K *in vitro* med IC₅₀ < 2,7 nM. De kliniske implikasjonene av dette funnet er per i dag ukjente.

Bekreftede og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er presentert i tabell 1.

Interaksjonstabell

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Interaksjoner mellom rilpivirin og legemidler som gis samtidig er presentert i tabell 1 (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔”, ikke relevant som “NA”, konfidensintervall som “KI”).

Tabell 1: INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER SAMMEN MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon Endring i geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
<i>Hiv NRTIs/N[t]RTIs</i>		
Didanosin*# 400 mg én gang daglig	didanosin AUC ↑ 12 % didanosin C _{min} NA didanosin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig. Didanosin skal tas minst to timer før eller minst fire timer etter rilpivirin.
Tenofovirdisoproksil*# 245 mg én gang daglig	tenofovir AUC ↑ 23 % tenofovir C _{min} ↑ 24 % tenofovir C _{max} ↑ 19 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.

Andre NRTIs (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin)	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er forventet.	Dosejustering er ikke nødvendig.
<i>Hiv NNRTIs</i>		
NNRTIs (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Ikke undersøkt.	Det er ikke anbefalt å bruke rilpivirin sammen med andre NNRTIs.
<i>Hiv PIs – brukt sammen med en lav dose ritonavir</i>		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg én gang daglig	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % (hemming av CYP3A-enzymet)	Samtidig bruk av rilpivirin og ritonavir-forsterkede PIs medfører økt plasmakonsentrasjon av rilpivirin, men dosejustering er ikke nødvendig.
Lopinavir/ritonavir (myk gelkapsel)* [#] 400/100 mg to ganger daglig	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11 % lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52 % rilpivirin C _{min} ↑ 74 % rilpivirin C _{max} ↑ 29 % (hemming av CYP3A-enzymet)	
Andre forsterkede PIs (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ikke undersøkt.	
<i>Hiv PIs – uten samtidig bruk av en lav dose ritonavir</i>		
Uforsterkede PIs (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ikke undersøkt. Økt eksponering av rilpivirin er forventet. (hemming av CYP3A-enzymet)	Dosejustering er ikke nødvendig.
<i>CCR5-antagonister</i>		
Maraviroc	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er forventet.	Dosejustering er ikke nødvendig.
<i>Hiv Integraseoverføringshemmere</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9 % raltegravir C _{min} ↑ 27 % raltegravir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Andre antivirale midler		
Ribavirin	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er forventet.	Dosejustering er ikke nødvendig.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
ANDRE LEGEMIDLER		
ANTI-KONVULSIVA		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med disse antikongulsiva da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).

ANTIMYKOTIKA AV AZOLTYPEN		
Ketokonazol*# 400 mg én gang daglig	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol C _{min} ↓ 66 % ketokonazol C _{max} ↔ (Induksjon av CYP3A på grunn av høy rilpivirin-dose i studien) rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin C _{min} ↑ 76 % rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (hemming av CYP3A-enzymet)	Ved den anbefalte dosen på 25 mg én gang daglig er ikke dosejustering nødvendig når rilpivirin brukes samtidig med ketokonazol.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av EDURANT og antimykotika av azoltypen kan medføre økt plasmakonsentrasjon av rilpivirin. (hemming av CYP3A-enzymet)	Dosejustering er ikke nødvendig.
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifabutin* 300 mg én gang daglig [†] 300 mg én gang daglig (+ 25 mg én gang daglig rilpivirin) 300 mg én gang daglig (+ 50 mg én gang daglig rilpivirin)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 42 % rilpivirin C _{min} ↓ 48 % rilpivirin C _{max} ↓ 31 % rilpivirin AUC ↑ 16 %* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↑ 43 %* * sammenlignet med 25 mg én gang daglig av rilpivirin alene (induksjon av CYP3A-enzymet)	Ved samtidig bruk av rilpivirin og rifabutin bør dosen av rilpivirin økes fra 25 mg én gang daglig til 50 mg én gang daglig. Dersom samtidig bruk av rifabutin avbrytes, bør dosen av rilpivirin reduseres til 25 mg én gang daglig.
Rifampicin*# 600 mg én gang daglig	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NA rifampicin C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicin C _{min} NA 25-desacetyl-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C _{min} ↓ 89 % rilpivirin C _{max} ↓ 69 % (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med rifampicin da samtidig bruk sannsynligvis kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med rifapentin da samtidig bruk sannsynligvis kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
MAKROLIDANTIBIOTIKA		
Klaritromycin Erytromycin	Ikke undersøkt. Økt eksponering av rilpivirin er forventet. (hemming av CYP3A-enzymet)	Hvis mulig, bør alternativer som azitromycin vurderes.

GLUKOKORTIKOIDER		
Deksametason (systemisk, unntatt som en enkeltdose)	Ikke undersøkt. Doseavhengig reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin bør ikke brukes sammen med systemisk deksametason (unntatt som en enkeltdose) da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3). Alternativer bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol* [#] 20 mg én gang daglig	omeprazol AUC ↓ 14 % omeprazol C _{min} NA omeprazol C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↓ 40 % rilpivirin C _{min} ↓ 33 % rilpivirin C _{max} ↓ 40 % (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med protonpumpehemmere da samtidig bruk sannsynligvis kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	
H₂-RESEPTORANTAGONISTER		
Famotidin* [#] 40 mg enkeltdose tatt 12 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 9 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↔	Kombinasjonen av rilpivirin og H ₂ -reseptorantagonister bør brukes med spesiell forsiktighet. Det bør kun benyttes H ₂ -reseptorantagonister som kan gis én gang daglig. En streng doseringsplan med inntak av H ₂ -reseptorantagonister minst 12 timer før eller minst 4 timer etter rilpivirin bør benyttes.
Famotidin* [#] 40 mg enkeltdose tatt 2 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 76 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↓ 85 % (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	
Famotidin* [#] 40 mg enkeltdose tatt 4 timer etter rilpivirin	rilpivirin AUC ↑ 13 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Ikke undersøkt. (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	
ANTACIDA		
Antacida (f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat)	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	Kombinasjonen av rilpivirin og antacida bør brukes med spesiell forsiktighet. Antacida bør kun tas minst 2 timer før eller minst 4 timer etter rilpivirin.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon* 60-100 mg én gang daglig, individuell dose	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 22 % R(-) metadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * basert på historiske kontroller	Dosejustering er ikke nødvendig ved oppstart av samtidig bruk av metadon og rilpivirin. Klinisk overvåking er imidlertid anbefalt da det kan være nødvendig å justere vedlikeholdsbehandling med metadon hos enkelte pasienter.

ANTIARYTMIKA		
Digoksin*	digoksin AUC ↔ digoksin C _{min} NA digoksin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran eteksilat	Ikke undersøkt. En risiko for økning av dabigatrans plasmakonsentrasjon kan ikke utelukkes. (hemming av intestinal P-gp)	Kombinasjonen av rilpivirin og dabigatran eteksilat bør brukes med forsiktighet.
ANTIDIABETIKA		
Metformin* 850 mg enkeltdose	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
URTEPREPARATER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med produkter som inneholder Johannesurt da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500 mg enkeltdose	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
ORALE ANTIKONSEPTIVA		
Etinyløstradiol* 0,035 mg én gang daglig Noretindron* 1 mg én gang daglig	etinyløstradiol AUC ↔ etinyløstradiol C _{min} ↔ etinyløstradiol C _{max} ↑ 17 % noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * basert på historiske kontroller	Dosejustering er ikke nødvendig.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Atorvastatin*# 40 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Dosejustering er ikke nødvendig.
FOSFODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)-HEMMERE		
Sildenafil*# 50 mg enkeltdose	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Vardenafil Tadalafil	Ikke undersøkt.	Dosejustering er ikke nødvendig.

* Interaksjon mellom rilpivirin og legemidlet ble undersøkt i en klinisk studie. Alle andre presenterte legemiddelinteraksjoner er antagelser.

Denne interaksjonsstudien er utført med høyere dose enn anbefalt dose for rilpivirin for å vurdere maksimal effekt på legemidler som brukes samtidig. Doseringsanbefalingen gjelder anbefalt dose av rilpivirin på 25 mg én gang daglig.

† Denne interaksjonsstudien er utført med en høyere dose enn den anbefalte dosen for rilpivirin.

QT-forlengende legemidler

Det foreligger begrenset informasjon om potensialet for en farmakodynamisk interaksjon mellom rilpivirin og legemidler som forlenger QTc-tiden i et EKG. I en studie med friske forsøkspersoner ble supratherapeutiske doser av rilpivirin (75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig) vist å forlenge QTc-tiden i et EKG (se pkt. 5.1). EDURANT bør brukes med forsiktighet sammen med legemidler med kjent risiko for Torsade de Pointes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av rilpivirin (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Lavere rilpivirineksponering er observert under graviditet, og virusmengden bør derfor overvåkes nøye.

Dyrestudier indikerer ingen reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Hvis nødvendig kan bruk av rilpivirin under graviditet vurderes.

Amming

Det er ikke kjent om rilpivirin utskilles i morsmelk hos mennesker. Rilpivirin utskilles i melk hos rotte. På grunn av fare for bivirkninger hos barn som ammes, bør mødre informeres om at de ikke skal amme mens de får rilpivirin.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker på rilpivirins effekt på fertilitet. Det er ikke sett klinisk relevante effekter på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

EDURANT har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Tretthet, svimmelhet og somnolens har imidlertid blitt rapportert hos enkelte pasienter som har brukt EDURANT og bør tas i betraktning ved vurdering av en pasients evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I det kliniske utviklingsprogrammet (1368 pasienter i de kontrollerte fase III-studiene TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE)), fikk 55,7 % av forsøkspersonene minst én bivirkning (se pkt. 5.1). De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 2 %) med i det minste moderat intensitet, var depresjon (4,1 %), hodepine (3,5 %), søvnløshet (3,5 %), utslett (2,3 %) og abdominalsmerter (2,0 %). De hyppigste alvorlige behandlingsrelaterte bivirkningene ble rapportert hos 7 (1,0 %) pasienter som fikk rilpivirin. Median eksponeringstid for pasienter i rilpiviringruppen og efavirenzgruppen var henholdsvis 104,3 og 104,1 uker. De fleste bivirkningene forekom i de første 48 ukene av behandlingen.

Utvalgte behandlingsrelaterte kliniske laboratorieavvik (grad 3 eller grad 4), vurdert som bivirkninger, rapportert hos pasienter behandlet med EDURANT, var økt pankreasamylase (3,8 %), økt ASAT (2,3 %), økt ALAT (1,6 %), økt LDL-kolesterol (fastende, 1,5 %), redusert antall leukocytter (1,2 %),

økt lipase (0,9 %), økt bilirubin (0,7 %), økte triglyserider (fastende, 0,6 %), redusert hemoglobin (0,1 %), redusert trombocytall (0,1 %) og økt totalkolesterol (fastende, 0,1 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert hos voksne pasienter behandlet med rilpivirin er oppsummert i tabell 2. Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver kategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert hos antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede voksne pasienter behandlet med rilpivirin (samlede data fra analyse i uke 96 av fase III ECHO- og THRIVE-studiene) N = 686		
Organklassesystem	Frekvenskategori	Bivirkninger (rilpivirin + BR)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	vanlige	redusert antall hvite blodlegemer redusert hemoglobin redusert trombocytall
Fortyrrelser i immunsystemet	mindre vanlige	immunt reaktiveringssyndrom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	svært vanlige	økt totalkolesterol (fastende) økt LDL-kolesterol (fastende)
	vanlige	redusert appetitt økte triglyserider (fastende)
Psykiatriske lidelser	svært vanlige	søvnløshet
	vanlige	unormale drømmer depresjon søvnforstyrrelser nedstemthet
Neurologiske sykdommer	svært vanlige	hodepine svimmelhet
	vanlige	sømnolens
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	kvalme økt pankreasamylase
	vanlige	abdominalsmerter oppkast økt lipase abdominalt ubehag munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier	svært vanlige	økt transaminase
	vanlige	økt bilirubin
Hud- og underhudssykdommer	vanlige	utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	tretthet

BR = bakgrunnsregime

N = antall forsøkspersoner

Laboratorieavvik

I rilpiviringruppen i analysen i uke 96 i fase-III ECHO- og THRIVE-studiene var gjennomsnittlig endring fra baseline i totalkolesterol (fastende) 5 mg/dl, HDL-kolesterol (fastende) 4 mg/dl, LDL-kolesterol (fastende) 1 mg/dl og triglyserider (fastende) -7 mg/dl.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon overfor asymptomatiske eller gjenværende

opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon (12 til under 18 år)

Sikkerhetsvurderingen er basert på uke 48-analysen i den åpne fase II-studien med én behandlingsgruppe, TMC278-C213, hvor 36 antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede ungdom som veide minst 32 kg fikk rilpivirin (25 mg én gang daglig) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.1). Median eksponeringstid for pasienter var 63,5 uker. Det var ingen pasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Ingen nye bivirkninger ble identifisert sammenlignet med de som er sett hos voksne.

De fleste bivirkningene var grad 1 eller 2. De vanligste bivirkningene (alle grader, mer enn eller lik 10 %) var hodepine (19,4 %), depresjon (19,4 %), søvnighet (13,9 %) og kvalme (11,1 %). Ingen grad 3-4 laboratorieavvik for ASAT/ALAT eller grad 3-4 bivirkninger med økte transaminaser ble rapportert.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble påvist i uke 240-analysen i TMC278-C213-studien hos ungdom.

Sikkerhet og effekt av rilpivirin hos barn i alderen < 12 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

Hos pasienter med samtidig hepatitt B- eller C-virusinfeksjon som fikk rilpivirin, var insidensen av leverenzymøkning høyere enn hos pasienter som fikk rilpivirin og ikke hadde koinfeksjon. Det samme ble observert i efavirenzgruppen. Den farmakokinetiske rilpivirineksponeringen var sammenlignbar hos pasienter med og uten koinfeksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes intet spesifikt antidot mot overdosering med EDURANT. Erfaring fra overdosering med rilpivirin hos mennesker er begrenset. Symptomer på overdosering kan være hodepine, kvalme, svimmelhet og/eller unormale drømmer. Behandling av overdosering med rilpivirin består av generelle støttetiltak, inkludert overvåking av vitale tegn og EKG (QT-tid) samt observasjon av pasientens kliniske status. Ytterligere behandlingstiltak bør baseres på kliniske funn eller følge anbefalinger fra Giftinformasjonen, om mulig. Da rilpivirin er sterkt proteinbundet, er det lite sannsynlig at dialyse kan fjerne virkestoffet i signifikant grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05AG05.

Virkningsmekanisme

Rilpivirin er en diarylpyrimidin NNRTI av hiv-1. Rilpivirins aktivitet medieres av ikke-kompetitiv hemming av hiv-1 reverstranskriptase (RT). Rilpivirin hemmer ikke cellulær DNA-polymerase α , β og γ hos mennesker.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Rilpivirin har vist aktivitet overfor laboratoriestammer av villtype hiv-1 i en akuttinfisert T-cellelinje med en median EC_{50} -verdi for hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Selv om rilpivirin har vist begrenset *in vitro*-aktivitet overfor hiv-2 med EC_{50} -verdier fra 2510 til 10 830 nM (920 til 3970 ng/ml), er behandling av hiv-2 infeksjon med rilpivirin ikke anbefalt i fravær av kliniske data.

Rilpivirin har også vist antiviral aktivitet overfor et bredt panel av hiv-1 gruppe M (subtype A, B, C, D, F, G, H) primærkulturer med EC_{50} -verdier fra 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml) og gruppe O primærkulturer med EC_{50} -verdier fra 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml).

Resistens

I cellekultur

Rilpivirinresistente stammer er selektert i cellekultur med utgangspunkt i villtype hiv-1 av ulikt opphav og undergrupper samt NNRTI-resistent hiv-1. De vanligst observerte resistens-assosierte mutasjonene som oppsto var L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

Resistens overfor rilpivirin ble fastsatt som et antall gangers endring i EC_{50} -verdi (FC) over analysens biologiske grenseverdi (BCO).

Hos behandlingsnaïve voksne forsøkspersoner

I resistensanalysen ble det brukt en bredere definisjon av virologisk svikt enn i den primære effektanalysen. Ved samlet resistensanalyse i uke 48 fra fase III-studiene forelå det resistensdata fra baseline og tidspunkt for virologisk svikt for 62 (av totalt 72) tilfeller av virologisk svikt i rilpiviringruppen. I denne analysen var de resistens-assosierte mutasjonene (RAMs) som var forbundet med NNRTI-resistens ved minst 2 tilfeller av virologisk svikt med rilpivirine, V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. Nærvær av mutasjonene V90I og V189I ved baseline påvirket ikke responsen i disse studiene. E138K-substitusjonen oppsto hyppigst ved rilpivirinbehandling, vanligvis i kombinasjon med M184I-substitusjon. Ved analyse i uke 48 hadde 31 av de 62 tilfellene av virologisk svikt med rilpivirin samtidige NNRTI- og NRTI-RAMs, og 17 av disse 31 hadde kombinasjonen E138K og M184I. De vanligste mutasjonene var de samme ved analysene i uke 48 og uke 96.

Ved samlet resistensanalyse i uke 96 ble det observert lavere grad av virologisk svikt i de siste 48 ukene enn i de første 48 ukene av behandlingen. Fra uke 48 til analysen i uke 96 oppsto det ytterligere 24 (3,5 %) og 14 (2,1 %) tilfeller av virologisk svikt i henholdsvis rilpivirin- og efavirenzgruppen. Henholdsvis 9 av 24 og 4 av 14 av disse tilfellene av virologisk svikt forekom hos forsøkspersoner med en total virusmengde < 100 000 kopier/ml ved baseline.

Hos behandlingsnaïve ungdom

Ved resistensanalyse i uke 240 i TMC278-C213-studien ble det observert rilpivirinresistens-assosierte mutasjoner (RAMs) hos 46,7 % (7/15) av forsøkspersoner med virologisk svikt og genotypiske data etter baseline. Alle forsøkspersoner med rilpivirin-RAMs hadde også minst 1 behandlingsrelatert NRTI-RAM ved siste tidspunkt med genotypiske data etter baseline.

Basert på vurdering av alle tilgjengelige *in vitro*- og *in vivo*-data hos behandlingsnaïve forsøkspersoner, er det sannsynlig at nærvær av følgende resistens-assosierte mutasjoner ved baseline vil påvirke rilpivirins aktivitet: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I og M230L. Disse rilpivirin-assosierte

mutasjonene bør kun være veiledende for bruk av EDURANT i den behandlingsnaïve populasjonen. Disse resistens-assosierte mutasjonene er kun observert i *in vivo* data fra behandlingsnaïve forsøkspersoner og kan derfor ikke benyttes til å forutsi aktiviteten til rilpivirin hos forsøkspersoner som har hatt virologisk svikt på et antiretroviralt behandlingsregime.

Som for andre antiretrovirale legemidler bør resistenstesting være veiledende for bruk av EDURANT.

Kryssresistens

Seterettet NNRTI mutant virus

I et panel av 67 hiv-1 rekombinante laboratoriestammer med én resistens-assosiert mutasjon i RT-posisjoner forbundet med NNRTI-resistens, inkludert de vanligste K103N og Y181C, viste rilpivirin antiviral aktivitet overfor 64 (96 %) av stammene. De enkelte resistens-assosierte mutasjonene forbundet med tap av følsomhet overfor rilpivirin var K101P, Y181I og Y181V. K103N-substitusjonen alene medførte ikke redusert følsomhet overfor rilpivirin, men kombinasjonen av K103N og L100I medførte 7 ganger redusert følsomhet overfor rilpivirin.

Rekombinante kliniske kulturer

Rilpivirin beholdt følsomhet ($FC \leq BCO$) i 62 % av 4786 hiv-1 rekombinante kliniske kulturer som var resistente overfor efavirenz og/eller nevirapin.

Behandlingsnaïve hiv-1-smittede voksne pasienter

Ved samlet resistensanalyse i uke 96 av fase III-studiene ECHO og THRIVE var det 42 av 86 forsøkspersoner med virologisk svikt på rilpivirin som viste behandlingsrelatert resistens overfor rilpivirin (genotypisk analyse). Hos disse pasientene ble det registrert fenotypisk kryssresistens overfor andre NNRTIs som følger: etravirin 32/42, efavirenz 30/42 og nevirapin 16/42. Hos pasienter med virusmengde $\leq 100\,000$ kopier/ml ved baseline, viste 9 av 27 pasienter med virologisk svikt på rilpivirin behandlingsrelatert resistens overfor rilpivirin (genotypisk analyse), med følgende hyppighet av fenotypisk kryssresistens: etravirin 4/9, efavirenz 3/9 og nevirapin 1/9.

Påvirkning av elektrokardiogram

Effekten av rilpivirin i anbefalt dose på 25 mg én gang daglig på QTcF-tiden ble undersøkt i en randomisert, krysset studie med placebo og aktiv kontroll (moksifloksacin 400 mg én gang daglig) med 60 friske voksne, med 13 målinger i løpet av 24 timer ved steady-state. EDURANT i anbefalt dose på 25 mg én gang daglig var ikke forbundet med klinisk relevant QTc-påvirkning.

Ved undersøkelse av supratherapeutiske doser på 75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig av rilpivirin hos friske voksne, var maksimal gjennomsnittlig tids-matchet (95 % øvre konfidensgrense) forskjell i QTcF-tid fra placebo etter baselinekorrigering henholdsvis 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) ms. Steady-state tilførsel av rilpivirin 75 mg én gang daglig og 300 mg én gang daglig medførte en gjennomsnittlig C_{max} som var henholdsvis ca. 2,6 og 6,7 ganger høyere enn gjennomsnittlig steady-state C_{max} observert med den anbefalte 25 mg én gang daglig dosen av rilpivirin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandlingsnaïve hiv-1-smittede voksne pasienter

Bevis for effekten av rilpivirin er basert på analyse av 96-ukers data fra 2 randomiserte, dobbeltblindede, fase III-studier med aktiv kontroll, TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE). Studiene hadde identisk design, med unntak av bakgrunnsregimet (BR). I effektanalysen i uke 96 ble virologisk responsgrad [bekreftet ikke målbar virusmengde (< 50 hiv-1-RNA kopier/ml)] sammenlignet hos pasienter som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig i tillegg til et BR, og pasienter som fikk efavirenz 600 mg én gang daglig i tillegg til et BR. Det ble observert tilsvarende effekt av rilpivirin i begge studier som viste at det ikke var dårligere enn efavirenz.

Antiretroviral behandlingsnaïve hiv-1-smittede pasienter med plasma hiv-1-RNA ≥ 5000 kopier/ml ble inkludert og testet for følsomhet overfor N(t)RTIs og fravær av spesifikke NNRTI

resistens-assosierte mutasjoner. I ECHO var BR begrenset til N(t)RTIs, tenofoviridisoproksilfumarat pluss emtricitabin. I THRIVE besto BR av 2 utprøvede N(t)RTIs: tenofoviridisoproksilfumarat pluss emtricitabin eller zidovudin pluss lamivudin eller abakavir pluss lamivudin. I ECHO var randomiseringen stratifisert etter virusmengde ved baselintesting. I THRIVE var randomiseringen stratifisert etter virusmengde ved baselintesting og N(t)RTI BR.

Denne analysen omfattet 690 pasienter i ECHO og 678 pasienter i THRIVE som hadde fullført 96 ukers behandling eller seponert tidligere.

Ved samlet analyse av ECHO og THRIVE var demografiske- og baselineparametre balansert mellom rilpivirigruppen og efavirenzgruppen. Tabell 3 viser utvalgte sykdomsparametre ved baseline hos pasientene i rilpivirin- og efavirenzgruppen.

Tabell 3: Sykdomsparametre ved baseline hos antiretroviral behandlingenaive hiv-1-smittede voksne forsøkspersoner i ECHO- og THRIVE-studiene (samlet analyse)		
	Samlede data fra ECHO- og THRIVE-studiene	
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
Sykdomsparametre ved baseline		
Median baseline plasma hiv-1-RNA (spredning), log ₁₀ kopier/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Median baseline CD4+-celletall (spredning), x 10 ⁶ celler/l	249 (1-888)	260 (1-1137)
Prosentandel av forsøkspersoner med: samtidig hepatitt B/C-virusinfeksjon	7,3 %	9,5 %
Prosentandel av pasienter med følgende bakgrunnsregimer:		
tenofoviridisoproksilfumarat pluss emtricitabin	80,2 %	80,1 %
zidovudin pluss lamivudin	14,7 %	15,1 %
abakavir pluss lamivudin	5,1 %	4,8 %

BR = bakgrunnsregime

Tabell 4 viser resultater fra effektanalysene i uke 48 og uke 96 hos pasienter behandlet med rilpivirin og pasienter behandlet med efavirenz fra samlede data fra ECHO- og THRIVE-studiene. Responsgrad (bekreftet ikke målbar virusmengde < 50 hiv-1 RNA kopier/ml) i uke 96 var sammenlignbar i rilpivirigruppen og efavirenzgruppen. Insidensen av virologisk svikt var høyere i rilpivirigruppen enn i efavirenzgruppen i uke 96, men de fleste tilfellene av virologisk svikt oppsto i løpet av de første 48 ukene av behandlingen. Seponering som følge av bivirkninger var hyppigere i efavirenzgruppen enn i rilpivirigruppen i uke 96. De fleste av disse seponeringene forekom i løpet av første 48 ukene av behandlingen.

Tabell 4: Virologisk resultat hos voksne forsøkspersoner i ECHO- og THRIVE-studiene (analyse av sammenslåtte data i uke 48 (primær) og uke 96, ITT-TLOVR*)						
	Resultat av analyse i uke 48			Resultat av analyse i uke 96		
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Observert forskjell (95 % KI) ±	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Observert forskjell (95 % KI) ±
Respons (bekreftet < 50 hiv-1-RNA kopier/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)
Non-respons						
Virologisk svikt [†]						
Totalt	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
Dødfall	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Seponert på grunn av bivirkning	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND
Seponert av annen årsak enn bivirkning [¶]	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND
Respons pr. subkategori						
Ved bakgrunns-NRTI						
Tenofovir/emtricitabin	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)
Zidovudin/lamivudin	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)
Abakavir/lamivudin	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)
Ved baseline virusmengde (kopier/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)
Ved baseline CD4 mengde (x 10⁶ celler/l)						
< 50	58,8 % (20/34)	80,6 % (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9 % (19/34)	69,4 % (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4 % (156/194)	81,7 % (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1 % (138/194)	74,9 % (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9 % (272/313)	82,4 % (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5 % (252/313)	79,5 % (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3 % (130/144)	82,9 % (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4 % (123/144)	78,7 % (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR = bakgrunnsregime, KI = konfidensintervall, N = antall forsøkspersoner pr. behandlingsgruppe, ND = ikke bestemt.

* intent-to-treat tid til tap av virologisk respons.

± Basert på normal tilnærming

§ Forsøkspersoner med virologisk respons (to påfølgende virusmengder < 50 kopier/ml) som beholdt den til uke 48/96.

Antatt forskjell i responsgrad (95 % KI) ved analyse i uke 48: 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) og ved analyse i uke 96: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); begge p-verdi < 0,0001 (ikke dårligere med 12 % margin) fra logistisk regresjonsmodell, inkludert stratifiseringsfaktorer og studie.

† Virologisk svikt ved effektanalyse av sammenslåtte data: Inkluderer forsøkspersoner klassifisert som "rebounder" (bekreftet virusmengde ≥ 50 kopier/ml etter først å ha vært responder) eller som aldri har vært utsatt for suppresjon (ingen bekreftet virusmengde < 50 kopier/ml, enten pågående eller seponert på grunn av manglende eller tap av effekt).

¶ f.eks. avsluttet uten oppfølging, manglende compliance, trukket samtykke.

I uke 96 var gjennomsnittlig endring fra baseline i CD4+-celletall +228 x 10⁶ celler/l i rilpivirgruppen og +219 x 10⁶ celler/l i efavirenzgruppen ved samlet analyse av ECHO- og THRIVE-studiene [antatt behandlingsforskjell (95 % KI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Fra resistensanalysen i uke 96 av de sammenslåtte dataene er resistensresultatene for pasientene med protokolldefinert virologisk svikt og parrede genotyper (baseline og svikt) vist i tabell 5.

Tabell 5: Resistensresultat ved anvendt bakgrunns-NRTI regime (sammenslåtte data fra ECHO- og THRIVE-studiene ved resistensanalyse i uke 96)				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	Alle*
Rilpivirinbehandlede				
Resistens [#] overfor emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistens overfor rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)

Efavirenz-behandlede				
Resistens overfor emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistens overfor efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Antall pasienter med virologisk svikt og parrede genotyper (baseline og svikt) var 71, 11 og 4 for rilpivirin og henholdsvis 30, 10 og 2 for efavirenz-, tenofovir/emtricitabin-, zidovudin/lamivudin- og abakavir/lamivudin-regimene

Resistens ble definert som fremvekst av enhver resistens-assosiert mutasjon ved svikt.

For pasienter hvor behandlingen med rilpivirin var mislykket og som utviklet resistens overfor rilpivirin, ble det vanligvis observert kryssresistens overfor andre, godkjente NNRTIs (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Studie TMC278-C204 var en randomisert fase IIb-studie med aktiv kontroll med antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede voksne pasienter bestående av 2 deler: en innledende delvis blindet dose-stipulerende del [(rilpivirin)-blindet for doser] opp til 96 ukers varighet, etterfulgt av en langvarig og åpen del. I den åpne delen av studien ble alle pasienter opprinnelig randomisert til én av tre doser av rilpivirin behandlet med rilpivirin 25 mg én gang daglig i tillegg til et BR, straks dosen til fase III-studiene var valgt. Pasienter i kontrollgruppen fikk efavirenz 600 mg én gang daglig i tillegg til et BR gjennom hele studien. BR besto av 2 utprøvervalgte N(t)RTIs: zidovudin pluss lamivudin eller tenofoviridisoproksilfumarat pluss emtricitabin.

Studie TMC278-C204 inkluderte 368 hiv-1-smittede behandlingsnaive voksne pasienter med plasma hiv-1-RNA ≥ 5000 kopier/ml, som tidligere hadde fått ≤ 2 ukers behandling med en N(t)RTI eller proteasehemmer, ikke tidligere hadde brukt NNRTIs og var testet for følsomhet overfor N(t)RTI og fravær av spesifikke NNRTI resistens-assosierte mutasjoner.

Etter 96 uker var andelen av pasienter med < 50 hiv-1-RNA kopier/ml som fikk rilpivirin 25 mg (N = 93) sammenlignet med pasienter som fikk efavirenz (N = 89) henholdsvis 76 % og 71 %. Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+-tall var 146×10^6 celler/l hos pasienter som fikk rilpivirin 25 mg og 160×10^6 celler/l hos pasienter som fikk efavirenz.

Av pasientene som viste respons i uke 96 forble 74 % av pasientene som fikk rilpivirin uten målbar virusmengde (< 50 hiv-1-RNA kopier/ml) i uke 240 sammenlignet med 81 % av pasientene som fikk efavirenz. Ingen sikkerhetsproblemer ble påvist i analysene ved uke 240.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av rilpivirin 25 mg én gang daglig, i kombinasjon med et utprøvervalgt BR inneholdende to NRTIs, ble evaluert i studie TMC278-C213, en åpen fase II-studie med én behandlingsgruppe, med antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede ungdom som veide minst 32 kg. Denne analysen omfattet 36 pasienter som hadde fullført minst 48 ukers behandling eller seponert tidligere.

De 36 forsøkspersonene hadde en median alder på 14,5 år (spredning: 12 til 17 år), og det var 55,6 % jenter, 88,9 % svarte og 11,1 % asiatiske. Median baseline plasma hiv-1-RNA var $4,8 \log_{10}$ kopier/ml, og median baseline CD4+-tall var 414×10^6 celler/l (spredning: 25 til 983×10^6 celler/l).

Tabell 6 oppsummerer virologiske resultater i uke 48 og uke 240 i studie TMC278-C213. Seks forsøkspersoner seponerte på grunn av virologisk svikt frem til uke 48, og 3 forsøkspersoner seponerte etter uke 48. Én forsøksperson hadde seponert på grunn av en bivirkning i uke 48, og ingen flere forsøkspersoner hadde seponert på grunn av bivirkninger i analysen i uke 240.

Tabell 6: Virologisk resultat hos ungdom i TMC278-C213-studien – analyse i uke 48 og uke 240, ITT-TLOVR*		
	Uke 48 N = 36	Uke 240 N = 32
Respons (bekreftet < 50 hiv-1- RNA kopier/ml) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100 000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100 000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Non-respons		
Virologisk svikt [±]		
Totalt	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)
Økning i CD4+-celletall (gjennomsnitt)	201,2 x 10 ⁶ celler/l	113,6 x 10 ⁶ celler/l

N = antall forsøkspersoner pr. behandlingsgruppe.

* Intent-to-treat tid til tap av virologisk respons.

§ Forsøkspersoner med virologisk respons (to påfølgende virusmengder < 50 kopier/ml) som beholdt den til uke 48 og uke 240.

± Virologisk svikt ved effektanalyse: Inkluderer forsøkspersoner klassifisert som "rebounder" (bekreftet virusmengde ≥ 50 kopier/ml etter først å ha vært responder) eller som aldri har vært utsatt for suppresjon (ingen bekreftet virusmengde < 50 kopier/ml, enten pågående eller seponert på grunn av manglende eller tap av effekt).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rilpivirin i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv-1-infeksjon) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Graviditet

Rilpivirin i kombinasjon med et bakgrunnsregime ble evaluert i en klinisk studie med 19 gravide kvinner i andre og tredje trimester samt postpartum. Farmakokinetiske data viste at total eksponering (AUC) av rilpivirin som del av et antiretroviralt regime var ca. 30 % lavere under graviditet sammenlignet med postpartum (6-12 uker). Virologisk respons vedvarte vanligvis gjennom studien: av de 12 forsøkspersonene som fullførte studien var 10 forsøkspersoner supprimerte på slutten av studien. Hos de andre 2 forsøkspersonene ble en økning i virusmengde kun observert postpartum, og hos minst 1 forsøksperson som følge av mistenkt suboptimal etterlevelse. Det oppsto ingen overføring fra mor til barn hos de 10 spedbarna født av mødrene som fullførte studien og hvor hiv-status var tilgjengelig. Rilpivirin ble godt tolerert under graviditet og postpartum. Det var ingen nye sikkerhetsfunn sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til rilpivirin hos hiv-1-infiserte voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaper er undersøkt hos voksne, friske forsøkspersoner og hos antiretroviral behandlingsnaïve hiv-1-smittede pasienter fra 12 års alder. Rilpivirineksponeringen var vanligvis lavere hos hiv-1-smittede pasienter enn hos friske forsøkspersoner.

Absorpsjon

Etter oral administrasjon nås maksimal plasmakonsentrasjon av rilpivirin vanligvis innen 4-5 timer. Absolutt biotilgjengelighet av EDURANT er ukjent.

Effekt av mat på absorpsjon

Rilpivirineksponeringen var ca. 40 % lavere etter inntak av EDURANT i fastende tilstand i forhold til ved et måltid med normalt kaloriinnhold (533 kcal) eller et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold (928 kcal). Når EDURANT ble tatt sammen med kun proteinrik ernæringsdrikk, var eksponeringen 50 % lavere enn når det ble tatt sammen med et måltid. EDURANT **skal tas sammen med et måltid** for å oppnå optimal absorpsjon. Inntak av EDURANT i fastende tilstand eller sammen med kun ernæringsdrikk kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av rilpivirin, som eventuelt kan redusere den terapeutiske effekten av EDURANT (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Rilpivirin er ca. 99,7 % bundet til plasmaproteiner *in vitro*, hovedsakelig til albumin. Distribusjon av rilpivirin til andre kompartenter enn plasma (f.eks. cerebrospinalvæske, genitalsekreter) er ikke undersøkt hos mennesker.

Biotransformasjon

In vitro-forsøk indikerer at rilpivirin hovedsakelig gjennomgår oksidativ metabolisme mediert av cytokrom P450 (CYP) 3A-systemet.

Eliminasjon

Rilpivirins terminale eliminasjonshalveringstid er ca. 45 timer. Etter en oral enkeltdose av ¹⁴C-rilpivirin kunne gjennomsnittlig 85 % og 6,1 % av radioaktiviteten gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. I feces svarte uendret rilpivirin for gjennomsnittlig 25 % av administrert dose. Kun spormengder av uendret rilpivirin (< 1 % av dosen) kunne påvises i urin.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon (under 18 år)

Rilpivirins farmakokinetikk var sammenlignbar hos antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede ungdom som fikk EDURANT 25 mg én gang daglig og behandlingsnaive hiv-1-smittede voksne som fikk EDURANT 25 mg én gang daglig. Kroppsvekt påvirket ikke rilpivirins farmakokinetikk hos pediatriske forsøkspersoner i studie TMC278-C213 (33 til 93 kg), tilsvarende som observert hos voksne.

Rilpivirins farmakokinetikk hos pediatriske pasienter under 12 år er under utredning. På grunn av utilstrekkelige data kan det ikke gis doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter under 12 år (se pkt. 4.2).

Eldre personer

Populasjonsfarmakokinetikkanalyser med hiv-smittede pasienter har vist at rilpivirins farmakokinetikk ikke varierer i det undersøkte aldersspennet (18 til 78 år), med kun 3 forsøkspersoner på 65 år eller eldre. Dosejustering av EDURANT er ikke nødvendig hos eldre pasienter. EDURANT skal brukes med forsiktighet hos denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Kjønn

Det er ikke observert klinisk relevante forskjeller i rilpivirins farmakokinetikk mellom menn og kvinner.

Rase

Populasjonsfarmakokinetikkanalyser av rilpivirin hos hiv-smittede pasienter har indikert at rase ikke har klinisk relevant effekt på rilpivirineksponeringen.

Nedsatt leverfunksjon

Rilpivirin metaboliseres og elimineres hovedsakelig via lever. I en studie som sammenlikner 8 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad A) med 8 matchede kontroller, og 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad B) med 8 matchede kontroller, var rilpivirineksponering etter gjentatt dosering 47 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og 5 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det kan imidlertid ikke utelukkes at eksponering for farmakologisk aktivt, ubundet rilpivirin er signifikant økt ved moderat nedsatt leverfunksjon.

Det er ikke anbefalt dosejustering, men forsiktighet bør utvises hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. EDURANT er ikke undersøkt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad C). EDURANT er derfor ikke anbefalt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

Populasjonsfarmakokinetikkanalyser har indikert at samtidig hepatitt B og/eller C-virusinfeksjon ikke har klinisk relevant effekt på rilpivirineksponeringen.

Nedsatt nyrefunksjon

Rilpivirins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nyreinsuffisiens. Nyreutskillelse av rilpivirin er ubetydelig. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom bør EDURANT brukes med forsiktighet, da plasmakonsentrasjonen kan være økt på grunn av endret legemiddelabsorpsjon, distribusjon og/eller metabolisme sekundært til nyredysfunksjon. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom bør kombinasjonen av EDURANT og en sterk CYP3A-hemmer kun brukes dersom nytten oppveier risikoen. Da rilpivirin er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det lite sannsynlig at det i signifikant grad vil bli fjernet ved hemodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Graviditet og postpartum

Eksponeringen av totalt rilpivirin etter inntak av rilpivirin 25 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime var lavere under graviditet (tilsvarende i 2. og 3. trimester) sammenlignet med postpartum (se tabell 7). Reduksjonen i de farmakokinetiske parametrene for ubundet (dvs. aktivt) rilpivirin under graviditet sammenlignet med postpartum var mindre uttalt enn for totalt rilpivirin.

Hos kvinner som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig i 2. trimester av graviditet, var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier av C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} for total rilpivirin, henholdsvis 21 %, 29 % og 35 % lavere sammenlignet med postpartum, og i 3. trimester av graviditet var verdiene av C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 20 %, 31 % og 42 % lavere sammenlignet med postpartum.

Tabell 7: Farmakokinetiske resultater for totalt rilpivirin etter administrering av rilpivirin 25 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, i 2. trimester av graviditet, 3. trimester av graviditet og postpartum			
Farmakokinetikken til totalt rilpivirin (gjennomsnitt ± standardavvik, t_{max}: median [spredning])	Postpartum (6-12 uker) (n=11)	2. trimester av graviditet (n=15)	3. trimester av graviditet (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max} , t	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.t/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

Levertoksisitet assosiert med induksjon av leverenzymmer har blitt observert hos rotter. Hos hunder har det blitt observert kolestaselignende effekter.

Studier av reproduksjonstoksikologi

Dyrestudier har ikke gitt holdepunkter for relevant embryo- eller fostertoksisitet eller påvirkning av reproduksjonsfunksjon. Rilpivirin var ikke teratogent hos rotte og kanin. Eksponeringen som ikke ga embryoføtale bivirkninger (NOAEL) hos rotte og kanin var henholdsvis 15 og 70 ganger høyere enn eksponeringen hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg én gang daglig

Karsinogenese og mutagenese

Rilpivirin ble utredet for karsinogent potensial ved oral sondeadministrasjon hos mus og rotte i inntil 104 uker. Ved de laveste testede dosene i karsinogenitetsstudiene var systemisk rilpivirineksponering (basert på AUC) 21 ganger (mus) og 3 ganger (rotte) høyere enn observert hos mennesker ved anbefalt dose (25 mg én gang daglig). Hos rotte var det ingen legemiddelrelaterte svulster. Hos mus testet rilpivirin positivt for hepatocellulære svulster hos både hanner og hunner. De hepatocellulære funnene hos mus kan være gnagerspesifikke.

Rilpivirin har testet negativt i fravær og nærvær av et metabolismeaktiveringssystem ved *in vitro* Ames reversmutasjonstest og *in vitro* klastogenitets muselymfomtest. Rilpivirin induerte ikke kromosomskader ved *in vivo* mikronukleustest hos mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Povidon K30
Polysorbat 20
Silisifisert mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Laktosemonohydrat
Hypromellose 2910 6 mPa.s
Titandioksid E171
Makrogol 3000
Triacetin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

75 ml boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lukkeanordning og induksjonsforsegling av polypropylen (PP). Hver eske inneholder én boks med 30 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/736/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. november 2011
Dato for siste fornyelse: 22. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

10/2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.