

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EDURANT 25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder rilpivirin-hydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 56 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Hvid til offwhite, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet, diameter 6,4 mm, præget med "TMC" på den ene side og "25" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EDURANT er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af humant immundefektvirus type 1- (hiv 1-) infektion hos antiretroviral-naive patienter fra 12 år med en viral load på ≤ 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml.

Genotypisk resistens bør være vejledende for brugen af EDURANT (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Den anbefalede dosis af EDURANT er én 25 mg tablet 1 gang dagligt. EDURANT **skal indtages i forbindelse med et måltid** (se pkt. 5.2).

Dosisjustering

Hos patienter i samtidig behandling med rifabutin skal dosis af EDURANT øges til 50 mg (to tabletter a 25 mg) 1 gang dagligt. Ved seponering af rifabutin skal dosis af EDURANT nedsættes til 25 mg 1 gang dagligt (se pkt. 4.5).

Glemte dosis

Hvis en patient glemmer at tage en dosis EDURANT inden for 12 timer efter det tidspunkt, hvor lægemidlet normalt tages, skal patienten tage lægemidlet sammen med et måltid snarest muligt og derefter genoptage den sædvanlige behandlingsplan. Hvis en patient glemmer en dosis EDURANT i mere end 12 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men genoptage den sædvanlige behandlingsplan.

I tilfælde af opkastning inden for 4 timer efter indtagelse af lægemidlet skal patienten tage en tablet til i forbindelse med et måltid. Hvis opkastningen finder sted over 4 timer efter indtagelse af lægemidlet, behøver patienten ikke at tage en til dosis EDURANT før den næste planlagte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Der er begrænset dokumentation for brugen af EDURANT til patienter > 65 år. Der kræves ingen dosisjustering af EDURANT til ældre patienter (se pkt. 5.2). EDURANT bør anvendes med forsigtighed til denne population.

Nedsat nyrefunktion

EDURANT er hovedsageligt undersøgt hos patienter med normal nyrefunktion. Der kræves ingen dosisjustering af rilpivirin til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Rilpivirin bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom. Til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom bør kombinationen af rilpivirin og en stærk CYP3A-hæmmer (f.eks. en ritonavir-boostet hiv-proteasehæmmer) kun anvendes, hvis fordelene opvejer risikoen (se pkt. 5.2).

Behandling med rilpivirin førte til en tidlig mindre stigning i gennemsnitligt serumkreatinin, som forblev stabilt over tid og ikke anses for klinisk relevant (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede oplysninger om brug af EDURANT til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score A eller B). Der kræves ingen dosisjustering af EDURANT til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. EDURANT bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion. EDURANT er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score C). EDURANT anbefales derfor ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

EDURANTs sikkerhed og virkning hos børn < 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Graviditet

Der blev observeret lavere niveau af rilpivirin under graviditet, og viral load skal derfor overvåges nøje. Alternativt kan et skift til et andet ART-regimen overvejes (se pkt. 4.4, 4.6, 5.1 og 5.2).

Administration

EDURANT skal indtages oralt en gang dagligt **i forbindelse med et måltid** (se pkt. 5.2). Det anbefales, at den filmovertrukne tablet synkes hel med vand og ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

EDURANT må ikke anvendes i kombination med følgende lægemidler, da der kan forekomme signifikante fald i plasmakoncentrationen af rilpivirin (på grund af CYP3A-enzyminduktion eller stigning i gastrisk pH), hvilket kan medføre tab af terapeutisk effekt af EDURANT (se pkt. 4.5):

- følgende antiepileptika: carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin
- følgende antibiotika med virkning på mykobakterier: rifampicin, rifapentin
- syrepumpehæmmere, f.eks. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- det systemiske glukokortikoid dexamethason (undtagen som enkeltdosis)
- perikon (*Hypericum perforatum*)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Virologisk svigt og udvikling af resistens

EDURANT er ikke blevet evalueret hos patienter, som tidligere har oplevet virologisk svigt af anden retroviral behandling. Listen over mutationer associeret med rilpivirin-resistens i pkt. 5.1 er kun beregnet som vejledning til brug af EDURANT hos den behandlingsnaive population.

I den puljede effektanalyse efter 96 uger i fase III-studierne hos voksne havde patienter behandlet med rilpivirin, som havde en viral load på > 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml ved *baseline*, en større risiko for virologisk svigt (18,2 % med rilpivirin *versus* 7,9 % med efavirenz) sammenlignet med patienter med en viral load på ≤ 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml ved *baseline* (5,7 % med rilpivirin *versus* 3,6 % med efavirenz). Den større risiko for virologisk svigt hos patienter i rilpivirin-gruppen blev observeret i løbet af de først 48 uger af disse studier (se pkt. 5.1). Patienter med en viral load ved *baseline* på > 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml, som oplevede virologisk svigt, udviste en større rate af resistens opstået efter behandlingsstart over for klassen af non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere (NNRTI). Der var flere patienter, som svigtede virologisk med rilpivirin, end patienter som svigtede virologisk med efavirenz, der udviklede lamivudin/emtricitabin associeret resistens (se pkt. 5.1).

Resultaterne for unge (fra 12 til under 18 år) i TMC278-C213-studiet var generelt på linje med disse data (se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger).

Kun unge, der må formodes at kunne overholde den antiretrovirale behandling, bør behandles med rilpivirin, eftersom suboptimal behandlingsoverholdelse kan føre til resistensudvikling og tab af fremtidige behandlingsmuligheder.

Ligesom for andre antiretrovirale lægemidler bør undersøgelser for resistens være vejledende for brugen af rilpivirin (se pkt. 5.1).

Hjerte og kar

Rilpivirin i supra-terapeutiske doser (75 og 300 mg x 1) er blevet associeret med forlængelse af QTc-intervallet på elektrokardiogrammet (EKG) (se pkt. 4.5, 4.8 og 5.2). I den anbefalede dosis på 25 mg x 1 er EDURANT ikke associeret med en klinisk relevant påvirkning af QTc-intervallet. EDURANT skal anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler, der er kendt for at indebære en risiko for torsades de pointes.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved initiering af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller symptomforværring. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første uger eller måneder efter initiering af CART. Relevante eksempler er retinitis forårsaget af cytomegalovirus, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør evalueres, og behandling iværksættes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.8).

Graviditet

EDURANT bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici. Der blev observeret lavere eksponering for rilpivirin, når rilpivirin 25 mg blev taget én gang daglig under graviditet. I fase III-studier har lavere rilpivirin-eksponering svarende til den, der ses under graviditet, været forbundet med øget risiko for virologisk svigt, og viral load skal derfor overvåges nøje (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt kan et skift til et andet ART-regimen overvejes.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i EDURANT

EDURANT indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, Lapp lactase mangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, som påvirker eksponeringen for rilpivirin

Rilpivirin metaboliseres primært af cytokrom P450 (CYP)3A. Lægemidler, der inducerer eller hæmmer CYP3A, kan således påvirke clearance af rilpivirin (se pkt. 5.2). Der er observeret nedsat plasmakoncentration af rilpivirin ved samtidig indgift af rilpivirin og lægemidler, der inducerer CYP3A, hvilket kan reducere den terapeutiske effekt af rilpivirin.

Der er observeret øget plasmakoncentration af rilpivirin ved samtidig indgift af rilpivirin og lægemidler, der hæmmer CYP3A.

Samtidig indgift af rilpivirin og lægemidler, der øger gastrisk pH, kan reducere plasmakoncentrationen af rilpivirin, hvilket muligvis kan reducere den terapeutiske effekt af EDURANT.

Lægemidler, som påvirkes af rilpivirin

Det er ikke sandsynligt, at rilpivirin i en dosis på 25 mg x 1 vil have en klinisk relevant effekt på eksponeringen for lægemidler, der metaboliseres af CYP-enzymet.

Rilpivirin hæmmer P-glykoprotein *in vitro* (IC_{50} er 9,2 μ M). I et klinisk studie sås ingen signifikant påvirkning af digoxins farmakokinetik. Det kan dog ikke helt udelukkes, at rilpivirin kan øge eksponeringen for andre lægemidler, der transporteres af P-glykoprotein, og som er mere følsomme for hæmning af P-glykoprotein i tarmen, f.eks. dabigatranetexilat.

Rilpivirin hæmmer transportøren MATE-2K *in vitro* med en $IC_{50} < 2,7$ nM. Den kliniske betydning af dette fund kendes ikke for tiden.

Fastslåede og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og non-antiretrovirale lægemidler er angivet i tabel 1.

Interaktionstabel

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Interaktioner mellem rilpivirin og samtidigt indgivne lægemidler er angivet i tabel 1 (forhøjelse angives med "↑", reduktion angives med "↓", ingen ændring angives med "↔", ikke relevant angives med "IR", konfidensinterval angives med "CI").

Tabel 1: INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER		
Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middelværdi ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig indgift
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
<i>Hiv-NRTI/N[t]RTI</i>		
Didanosin* [#] 400 mg x 1	didanosin AUC ↑ 12 % didanosin C_{min} IR didanosin C_{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C_{min} ↔ rilpivirin C_{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig. Didanosin bør indgives mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter rilpivirin.
Tenofovirdisoproxil* [#] 245 mg x 1	tenofovir AUC ↑ 23 % tenofovir C_{min} ↑ 24 % tenofovir C_{max} ↑ 19 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C_{min} ↔ rilpivirin C_{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.

Andre NRTI'er (abacavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin)	Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevante lægemiddel- interaktioner.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<i>Hiv-NNRTI</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Ikke undersøgt.	Rilpivirin bør ikke indgives samtidig med andre NNRTI.
<i>Hiv-proteasehæmmere – med samtidig indgift af lavdosis ritonavir</i>		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg x 1	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % (hæmning af CYP3A-enzymet)	Samtidig indgift af rilpivirin og ritonavir-boostede PI øger plasmakoncentrationen af rilpivirin, men dosisjustering er ikke nødvendig.
Lopinavir/ritonavir (blød gelkapsel)* [#] 400/100 mg x 2	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11 % lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52 % rilpivirin C _{min} ↑ 74 % rilpivirin C _{max} ↑ 29 % (hæmning af CYP3A-enzymet)	
Andre boostede PI (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ikke undersøgt.	
<i>Hiv-proteasehæmmere – uden samtidig indgift af lavdosis ritonavir</i>		
Ikke-boostede PI (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ikke undersøgt. Der forventes øget eksponering for rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymet)	Dosisjustering ikke nødvendig.
<i>CCR5-hæmmere</i>		
Maraviroc	Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<i>Hiv-integrasehæmmere</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9 % raltegravir C _{min} ↑ 27 % raltegravir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
Andre antivirale midler		
Ribavirin	Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10 % rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↑ 25 % rilpivirine C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.

ANDRE LÆGEMIDLER		
ANTIPILEPTIKA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med disse antiepileptika, da samtidig indgift kan medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
AZOL-ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol* [#] 400 mg x 1	ketoconazol AUC ↓ 24 % ketoconazol C _{min} ↓ 66 % ketoconazol C _{max} ↔ (induktion af CYP3A pga. høj dosis rilpivirin i studiet) rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin C _{min} ↑ 76 % rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (hæmning af CYP3A-enzymet)	Dosisjustering er ikke nødvendig, når rilpivirin (i den anbefalede dosis på 25 mg x 1) indgives sammen med ketoconazol.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Ikke undersøgt. Samtidig brug af EDURANT og azol-antimykotika kan øge plasmakoncentrationen af rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymet)	Dosisjustering ikke nødvendig.
ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBAKTERIER		
Rifabutin* 300 mg x 1 [†] 300 mg x 1 (+ 25 mg rilpivirin x 1) 300 mg x 1 (+ 50 mg rilpivirin x 1)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin C _{min} ↔ 25-O-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 rilpivirin x 1 alene (induktion af CYP3A-enzymet)	Ved samtidig administration af rilpivirin og rifabutin skal dosis af rilpivirin øges fra 25 mg x 1 til 50 mg x 1. Ved seponering af rifabutin skal dosis af rilpivirin nedsættes til 25 mg x 1.
Rifampicin* [#] 600 mg x 1	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} IR rifampicin C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicin C _{min} IR 25-desacetyl-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C _{min} ↓ 89 % rilpivirin C _{max} ↓ 69 % (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med rifampicin, da samtidig indgift sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).

Rifapentin	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med rifapentin, da samtidig indgift sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
MAKROLIDANTIBIOTIKA		
Clarithromycin Erythromycin	Ikke undersøgt. Der forventes øget eksponering for rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymet)	Hvis det er muligt, bør alternativer som azithromycin overvejes.
GLUKOKORTIKOIDER		
Dexamethason (systemisk, undtagen ved enkeltdosering)	Ikke undersøgt. Der forventes dosisafhængige fald i rilpivirins plasmakoncentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin bør ikke anvendes i kombination med systemisk dexamethason (undtagen som en enkeltdosis), da samtidig indgift kan medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3). Alternativer bør overvejes, navnlig ved langtidsbehandling.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol*# 20 mg x 1	omeprazol AUC ↓ 14 % omeprazol C _{min} IR omeprazol C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↓ 40 % rilpivirin C _{min} ↓ 33 % rilpivirin C _{max} ↓ 40 % (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med syrepumpehæmmere, da samtidig indgift sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin*# 40 mg enkeltdosis taget 12 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 9 % rilpivirin C _{min} IR rilpivirin C _{max} ↔	Samtidig behandling med rilpivirin og en H ₂ -receptorantagonist bør ske med ekstra forsigtighed. Kun H ₂ -receptorantagonister, der kan doseres en gang dagligt, bør anvendes. Der skal foreligge en stringent behandlingsplan, hvor H ₂ -receptorantagonisten skal tages mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter rilpivirin.
Famotidin*# 40 mg enkeltdosis taget 2 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 76 % rilpivirin C _{min} IR rilpivirin C _{max} ↓ 85 % (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	
Famotidin*# 40 mg enkeltdosis taget 4 timer efter rilpivirin	rilpivirin AUC ↑ 13 % rilpivirin C _{min} IR rilpivirin C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Ikke undersøgt. (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	
ANTACIDA		
Antacida (f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat)	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	Samtidig behandling med rilpivirin og antacida bør ske med ekstra forsigtighed. Antacida bør kun indgives enten mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter rilpivirin.

NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon* 60-100 mg x 1, individuel dosis	R(-) methadon AUC ↓ 16 % R(-) methadon C _{min} ↓ 22 % R(-) methadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baseret på historiske kontroller	Der kræves ingen dosisjustering ved påbegyndelse af samtidig indgift af methadon og rilpivirin. Klinisk monitorering anbefales dog, da det hos nogle patienter kan være nødvendigt at justere vedligeholdelsesbehandling med methadon.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Ikke undersøgt. Det kan ikke udelukkes, at der er risiko for øget dabigatran-plasmakoncentration. (hæmning af P-gp i tarmen).	Samtidig behandling med rilpivirin og dabigatranetexilat bør ske med forsigtighed.
ANTIDIABETIKA		
Metformin * 850 mg enkeltdosis	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med produkter, der indeholder perikon, da samtidig indgift kan medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500 mg enkeltdosis	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} IR paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg x 1 Norethindron* 1 mg x 1	ethinylestradiol AUC ↔ ethinylestradiol C _{min} ↔ ethinylestradiol C _{max} ↑ 17 % norethindron AUC ↔ norethindron C _{min} ↔ norethindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baseret på historiske kontroller	Dosisjustering ikke nødvendig.
HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE		
Atorvastatin*# 40 mg x 1	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Dosisjustering ikke nødvendig.
FOSFODIESTERASE-5-HÆMMERE (PDE5-HÆMMERE)		
Sildenafil*# 50 mg enkeltdosis	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} IR sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
Vardenafil Tadalafil	Ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.

-
- * Interaktionen mellem rilpivirin og lægemidlet blev vurderet i et klinisk studie. Alle andre viste lægemiddelinteraktioner er forventede.
 - # Dette interaktionsstudie blev udført med en højere dosis rilpivirin end den anbefalede dosis til vurdering af den maksimale effekt på det samtidigt indgivne lægemiddel. Doseringsanbefalingen gælder for den anbefalede dosis af rilpivirin på 25 mg x 1
 - † Dette interaktionsstudie blev udført med en højere dosis rilpivirin end den anbefalede.

QT-forlængende lægemidler

Der er kun begrænsede oplysninger tilgængelige om muligheden for en farmakodynamisk interaktion mellem rilpivirin og lægemidler, der forlænger QTc-intervallet på EKG'et. I et studie med raske forsøgspersoner har det vist sig, at supratherapeutiske doser af rilpivirin (75 mg x 1 og 300 mg x 1) forlænger QTc-intervallet på EKG'et (se pkt. 5.1). EDURANT bør anvendes med forsigtighed, når det indgives samtidigt med et lægemiddel med kendt risiko for torsades de pointes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra anvendelse af rilpivirin hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af rilpivirin (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Der blev observeret lavere eksponering for rilpivirin under graviditet, og viral load skal derfor overvåges nøje.

Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Hvis det er indiceret, kan anvendelse af rilpivirin overvejes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om rilpivirin udskilles i human mælk. Rilpivirin udskilles i mælk hos rotter. På grund af både den potentielle risiko for hiv-smitte og risikoen for bivirkninger hos det ammede barn bør mødre informeres om, at de ikke bør amme, hvis de er i behandling med rilpivirin.

Fertilitet

Der findes ingen data om rilpivirins virkning på fertiliteten hos mennesker. Der er ikke set klinisk relevante virkninger på fertiliteten i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

EDURANT påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der foreligger dog rapporter om træthed, svimmelhed og døsighed hos nogle patienter, der fik EDURANT, og dette bør tages i betragtning ved vurdering af en patients evne til at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I løbet af det kliniske udviklingsprogram (1.368 patienter i de kontrollerede fase III-studier TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE)) oplevede 55,7 % af forsøgspersonerne mindst én bivirkning (se pkt. 5.1). De hyppigst rapporterede bivirkninger (≥ 2 %), som var mindst af moderat intensitet, var depression (4,1 %), hovedpine (3,5 %), søvnløshed (3,5 %), udslæt (2,3 %) og abdominalsmerter (2,0 %). De hyppigste alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 7 (1,0 %) patienter, der fik rilpivirin. Medianvarigheden af eksponering var henholdsvis 104,3 og 104,1 uger hos patienterne i rilpivirin-gruppen og efavirenz-gruppen. De fleste bivirkninger opstod i løbet af de første 48 behandlingssuger.

Udvalgte behandlingsrelaterede klinisk abnorme laboratorieværdier (af grad 3 eller 4), der blev betraget som bivirkninger, og som blev rapporteret hos EDURANT-behandlede patienter, var forhøjede pankreas-amylaser (3,8 %), forhøjet ASAT (2,3 %), forhøjet ALAT (1,6 %), forhøjet LDL-kolesterol (fastende, 1,5 %), fald i leukocytaltal (1,2 %), forhøjet lipase (0,9 %), forhøjet bilirubin (0,7 %), forhøjede triglycerider (fastende, 0,6 %), fald i hæmoglobin (0,1 %), fald i trombocytaltal (0,1 %) og forhøjet totalcholesterol (fastende, 0,1 %).

Liste i tabelform over bivirkninger

Bivirkninger, som er rapporteret hos voksne patienter i behandling med rilpivirin, er opsummeret i tabel 2. Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og frekvens. Frekvenser defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter frekvens med de hyppigste først.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret hos antiretroviral-naive hiv 1-inficerede voksne patienter behandlet med rilpivirin (pooled data fra analysen i uge 96 i fase III-studierne ECHO og THRIVE) N = 686		
Systemorganklasse	Hyppeghed	Bivirkninger (rilpivirin + BR)
Blod og lymfesystem	Almindelige	fald i leukocytaltal fald i hæmoglobin fald i trombocytaltal
Immunsystemet	ikke almindelige	immunreaktiveringssyndrom
Metabolisme og ernæring	meget almindelige	forhøjet totalcholesterol (fastende) forhøjet LDL-kolesterol (fastende)
	Almindelige	nedsat appetit forhøjede triglycerider (fastende)
Psykiske forstyrrelser	meget almindelige	søvnløshed
	Almindelige	unormale drømme depression søvnforstyrrelser nedsat stemningsleje
Nervesystemet	meget almindelige	hovedpine svimmelhed
	Almindelige	døsighed
Mave-tarm-kanalen	meget almindelige	kvalme forhøjede pankreas-amylaser
	Almindelige	abdominalmerter opkastning forhøjet lipase abdominalgener mundtørhed
Lever og galdeveje	meget almindelige	forhøjede aminotransferaser
	Almindelige	forhøjet bilirubin
Hud og subkutane væv	Almindelige	udslæt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelige	træthed

BR = baggrundsregime
N = antal forsøgspersoner

Abnorme laboratorieværdier

I rilpivirin-gruppen viste analysen fra uge 96 i fase III-studierne ECHO og THRIVE en gennemsnitlig ændring fra *baseline* i total-cholesterol (fastende) på 5 mg/dl, i HDL-cholesterol (fastende) på 4 mg/dl, i LDL-cholesterol (fastende) på 1 mg/dl og i triglycerider (fastende) på -7 mg/dl.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for initiering af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (fra 12 til under 18 år)

Sikkerhedsvurderingen er baseret på analysen efter 48 uger af det åbne, enkeltarmede fase II-studie TMC278-C213, i hvilket 36 antiretroviral-naive hiv 1-inficerede unge patienter, der vejede mindst 32 kg, fik rilpivirin (25 mg én gang dagligt) i kombination med andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1). Middeleksponeringsvarigheden for patienterne var 63,5 uger. Der var ingen patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger. Der blev ikke identificeret nye bivirkninger i forhold til dem, der ses hos voksne.

De fleste bivirkninger var af grad 1 eller 2. De hyppigste bivirkninger (samtlige grader, over eller lig med 10 %) var hovedpine (19,4 %), depression (19,4 %), døsighed (13,9 %) og kvalme (11,1 %). Der blev ikke indberettet nogen grad 3-4 abnorme laboratorieværdier for ASAT/ALAT eller grad 3-4 bivirkninger med relation til forhøjede aminotransferaser.

Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer i analysen i uge 240 i TMC278-C213-studiet hos unge.

Rilpivirins sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Andre særlige populationer

Patienter, som er co-inficeret med hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus

Hos patienter, der var co-inficeret med hepatitis B- eller C-virus, og som fik rilpivirin, var forekomsten af forhøjede leverenzymere højere end hos patienter, der fik rilpivirin, og som ikke havde co-infektion. Det samme blev observeret i efavirenz-gruppen. Den farmakokinetiske eksponering for rilpivirin hos patienter med co-infektion var sammenlignelig med eksponeringen hos patienter uden co-infektion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik modgift mod overdosering af EDURANT. Erfaringen med overdosering af rilpivirin er begrænset. Symptomer på en overdosis kan omfatte hovedpine, kvalme, svimmelhed og/eller unormale drømme. Behandlingen af overdosering med rilpivirin består af generelle understøttende tiltag, herunder monitorering af vitale tegn og EKG (QT-interval) samt observation af klinisk status. Yderligere behandlingstiltag bør bygge på de kliniske tegn eller følge anbefalingerne fra

Giftlinjen, om muligt. Eftersom rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at dialyse kan medføre signifikant eliminering af det aktive stof.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug, non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere, ATC-kode: J05AG05.

Virkningsmekanisme

Rilpivirin er en diarylpyrimidin-NNRTI af hiv 1. Aktiviteten af rilpivirin medieres af ikke-kompetitiv hæmning af hiv 1 revers transcriptase (RT). Rilpivirin hæmmer ikke humane cellulære DNA-polymeraser α , β og γ .

Antiviral *in vitro*-aktivitet

Rilpivirin udviste aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype hiv 1 i en akut inficeret T-cellelinje med en median EC_{50} -værdi for hiv 1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Selv om der med rilpivirin er påvist begrænset *in vitro*-aktivitet mod hiv-2 med EC_{50} -værdier fra 2.510 til 10.830 nM (920 til 3.970 ng/ml), anbefales behandling af hiv-2-infektion med rilpivirin ikke, på grund af fraværet af kliniske data.

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

Resistens

I cellekultur

Rilpivirin-resistente stammer blev selekterede i cellekultur startende fra vildtype hiv 1 af forskellig oprindelse og undertyper samt NNRTI-resistent hiv 1. De hyppigst observerede resistensassocierede mutationer, der opstod, omfattede L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

Resistens over for rilpivirin blev fastsat som en ændring (i fold) i EC_{50} -værdien over analysens biologiske skæringspunkt.

Hos behandlingsnaive voksne forsøgspersoner

Til resistensanalysen anvendtes en bredere definition på virologisk svigt end i den primære effektanalyse. I den poolede resistensanalyse fra uge 48 i fase III-studierne havde 62 (ud af i alt 72) med virologiske svigt i rilpivirin-gruppen resistensdata ved *baseline* og på tidspunktet for svigt. I denne analyse var de resistensassocierede mutationer (RAM) forbundet med NNRTI-resistens, der blev udviklet i mindst 2 af tilfældene med virologisk svigt af rilpivirin, V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. I disse studier blev respons ikke påvirket af tilstedeværelsen af mutationerne V90I og V189I ved *baseline*. E138K-substitutionen fremkom hyppigst under behandling med rilpivirin og sædvanligvis i kombination med M184I-substitutionen. I analysen i uge 48 havde 31 ud af 62 forsøgspersoner med virologisk svigt af rilpivirin samtidig RAM forbundet med NNRTI og NRTI. 17 ud af de 31 havde en kombination af E138K og M184I. De almindeligste mutationer var de samme i uge 48- og uge 96-analyserne.

I den poolede resistensanalyse efter 96 uger sås en lavere hyppighed af virologisk svigt i behandlingens sidste 48 uger end i de første 48 uger. I analysen af uge 48 til uge 96 forekom der yderligere 24 (3,5 %) og 14 (2,1 %) tilfælde af virologisk svigt i henholdsvis rilpivirin- og efavirenz-

gruppen. Af disse virologiske svigt forekom henholdsvis 9 ud af 24 og 4 ud af 14 hos forsøgspersoner med en viral load på < 100.000 kopier/ml ved *baseline*.

Hos behandlingsnaive unge forsøgspersoner

I resistensanalysen i uge 240 i TMC278-C213-studiet sås der rilpivirin-resistensassocierede mutationer (RAM) hos 46,7 % (7/15) af forsøgspersonerne med virologisk svigt og genotypedata efter *baseline*. Alle forsøgspersoner med rilpivirin-RAM havde også mindst 1 behandlingsrelateret NRTI RAM på det sidste tidspunkt efter *baseline* med genotypedata.

I betragtning af alle de tilgængelige *in vitro*- og *in vivo*-data hos behandlingsnaive forsøgspersoner kan følgende resistensassocierede mutationer påvirke aktiviteten af rilpivirin, når de er til stede ved *baseline*: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I og M230L. Disse rilpivirin resistensassocierede mutationer bør kun anvendes til at vejlede brug af EDURANT i den behandlingsnaive population. Disse resistensassocierede mutationer blev udledt fra *in vivo*-data, der kun vedrørte behandlingsnaive forsøgspersoner, og de kan derfor ikke anvendes til at forudsige virkningen af rilpivirin hos personer der har haft virologisk svigt i et antiretroviralt behandlingsregime.

Ligesom for andre antiretrovirale lægemidler bør resistensundersøgelser være vejledende for brugen af EDURANT.

Krydsresistens

Site-directed NNRT-mutant virus

I et panel af 67 hiv 1-rekombinante laboratoriestammer med en resistensassocieret mutation ved RT-positioner forbundet med NNRTI-resistens, herunder de hyppigst sete K103N og Y181C, viste rilpivirin antiviral aktivitet mod 64 (96 %) af disse stammer. De enkelte resistensassocierede mutationer forbundet med tab af følsomhed over for rilpivirin var: K101P, Y181I og Y181V. K103N-substitutionen alene medførte ikke nedsat følsomhed for rilpivirin, men kombinationen af K103N og L100I medførte en syvdobbel reduktion af følsomheden for rilpivirin.

Rekombinante kliniske isolater

Rilpivirin bibeholdt sensitivitet ($FC \leq BCO$) over for 62 % af 4.786 hiv 1-rekombinante kliniske isolater, der var resistente over for efavirenz og/eller nevirapin.

Behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter

I den poolede resistensanalyse efter 96 uger i fase III-studierne (ECHO og THRIVE) udviste 42 ud af 86 forsøgspersoner med virologisk svigt på rilpivirin behandlingsudviklet resistens over for rilpivirin (ved genotypeanalyse). Hos disse patienter blev der observeret fænotypekrydsresistens over for andre NNRTI med følgende hyppighed: etravirin 32/42, efavirenz 30/42 og nevirapin 16/42. Hos patienter med viral load ≤ 100.000 kopier/ml ved *baseline* udviste 9 ud af 27 patienter med virologisk svigt på rilpivirin behandlingsudviklet resistens over for rilpivirin (ved genotypeanalyse) med følgende hyppighed af fænotypekrydsresistens: etravirin 4/9, efavirenz 3/9 og nevirapin 1/9.

Effekt på elektrokardiogram

Effekten af rilpivirin ved den anbefalede dosis 25 mg x 1 på QTcF-intervallet blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret og aktivt kontrolleret (moxifloxacin 400 mg x 1) overkrydsningsstudie med 60 raske voksne, hvor der blev udført 13 målinger i løbet af 24 timer ved steady state. EDURANT ved den anbefalede dosis 25 mg x 1 er ikke forbundet med en klinisk relevant effekt på QTc.

Ved undersøgelse af supraterapeutiske doser på 75 mg x 1 og 300 mg x 1 af rilpivirin til raske voksne var de højeste gennemsnitlige tidsmæssigt afstemte (95 % øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF-interval i forhold til placebo efter baselinekorrektion henholdsvis 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) ms. Steady state-indgift af rilpivirin 75 mg x 1 og 300 mg x 1 resulterede i et gennemsnitligt C_{max} på henholdsvis

ca. 2,6 og 6,7 gange højere end det gennemsnitlige C_{\max} ved steady state, der blev observeret med den anbefalede dosis på 25 mg x 1 af rilpivirin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter

Evidensen for effekten af rilpivirin er baseret på analyse af data efter 96 uger fra 2 randomiserede, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase III-studier, TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE). Studierne var identiske med hensyn til design bortset fra baggrundsregimet (BR). I effektanalysen efter 96 uger blev den virologiske responsrate (konfirmeret udetekterbar viral load (< 50 hiv 1-RNA-kopier/ml)) vurderet hos patienter behandlet med rilpivirin 25 mg x 1 ud over et baggrundsregime *versus* patienter behandlet med efavirenz 600 mg x 1 ud over et baggrundsregime. Sammenlignelig effekt blev påvist for rilpivirin i hvert af studierne, hvilket påviste noninferioritet i forhold til efavirenz.

Antiretroviralnaive hiv 1-inficerede patienter, som havde hiv 1-RNA ≥ 5.000 kopier/ml i plasma og blev screenet for følsomhed over for N(t)RTI-præparater og for fravær af specifikke NNRTI-resistensassocierede mutationer, blev inkluderet. I ECHO blev baggrundsregimet fastsat til N(t)RTI-præparaterne tenofovidisoproxilfumarat plus emtricitabin. I THRIVE bestod baggrundsregimet af 2 investigatorvalgte N(t)RTI: tenofovidisoproxilfumarat plus emtricitabin eller zidovudin plus lamivudin eller abacavir plus lamivudin. I ECHO blev randomiseringen stratificeret ud fra viral load ved screening. I THRIVE blev randomiseringen stratificeret ud fra viral load ved screening og ud fra N(t)RTI-baggrundsregime.

Denne analyse omfattede 690 patienter i ECHO og 678 patienter i THRIVE, som havde gennemført 96 ugers behandling, eller som var udtrådt tidligere.

I den poolede analyse for ECHO og THRIVE var demografiske karakteristika og baselinekarakteristika afbalanceret mellem rilpivirin-gruppen og efavirenz-gruppen. I tabel 3 vises udvalgte sygdomskarakteristika ved baseline for patienterne i rilpivirin-gruppen og efavirenz-gruppen.

Tabel 3: Sygdomskarakteristika ved baseline for antiretroviralnaive hiv 1-inficerede voksne forsøgspersoner i studierne ECHO og THRIVE (pooled analyse)		
	Poolede data fra studierne ECHO og THRIVE	
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
Sygdomskarakteristika ved baseline		
Median hiv 1-RNA (interval), log ₁₀ kopier/ml i plasma ved baseline	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Median CD4+ celletal (interval), x 10 ⁶ celler/l ved baseline	249 (1-888)	260 (1-1.137)
Procentdel af forsøgspersoner med: hepatitis B-/C-virus co-infektion	7,3 %	9,5 %
Procentdel af patienter med følgende baggrundsregimer:		
tenofovidisoproxilfumarat plus emtricitabin	80,2 %	80,1 %
zidovudin plus lamivudin	14,7 %	15,1 %
abacavir plus lamivudin	5,1 %	4,8 %

BR = baggrundsregime

I nedenstående tabel 4 vises resultaterne af analyser efter 48 uger og 96 uger for patienter behandlet med rilpivirin og patienter behandlet med efavirenz fra de poolede data fra studierne ECHO og THRIVE. Der sås sammenlignelige responsrater (konfirmeret udetekterbar viral load < 50 hiv 1-RNA-kopier/ml) i uge 96 i rilpivirin-gruppen og efavirenz-gruppen. Incidensen af virologisk svigt var højere i rilpivirin-gruppen end i efavirenz-gruppen i uge 96. De fleste tilfælde af virologisk svigt opstod dog i løbet af de første 48 behandlingsuger. Ved uge 96 forekom seponering på grund af bivirkninger hyppigere i efavirenz-gruppen end i rilpivirin-gruppen. De fleste af sådanne seponeringer forekom i løbet af de første 48 ugers behandling.

Tabel 4: Virologisk resultat hos voksne forsøgspersoner i studierne ECHO og THRIVE (puljede data i uge 48 (primær analyse) og uge 96; ITT-TLOVR*)						
	<i>Resultat af analysen i uge 48</i>			<i>Resultat af analysen i uge 96</i>		
	Rilpivirin + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Observeret difference (95 % CI) ±	Rilpivirin + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Observeret difference (95 % CI) ±
Respons (konfirmeret < 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)
Manglende respons						
Virologisk svigt [†]						
I alt	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
Dødsfald	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Udtrådt på grund af bivirkning/uønsket hændelse	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND
Udtrådt af anden årsag end bivirkning/uønsket hændelse	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND
Respons efter underkategori						
Inddelt efter baggrunds-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)
Abacavir/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)
Inddelt efter viral load ved baseline (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)
Inddelt efter CD4+ celledetal (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 = baggrundsregime, CI: = konfidensinterval, N = antal forsøgspersoner pr. behandlingsgruppe.

* Intent-to-treat time to loss of virologic response.

± Baseret på tilnærmelse til normal fordeling

§ Forsøgspersonerne opnåede virologisk respons (to konsekutive viral loads < 50 kopier/ml) og opretholdt respons til og med uge 48.

Forventet forskel i responsrater (95 % CI) for analysen i uge 48: 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) og for analysen i uge 96: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); begge p-værdi < 0,0001 (noninferioritet ved en margin på 12 %) fra logistisk regressionsmodel, herunder stratificeringsfaktorer og studie.

† Virologisk svigt i poollet effektanalyse: Omfatter forsøgspersoner med rebound (konfirmeret viral load ≥ 50 kopier/ml efter respons) eller som aldrig var supprimerede (ingen konfirmeret viral load < 50 kopier/ml, enten i behandling eller efter seponering af behandling eller tab af virkning).

¶ f.eks. tabt for opfølgning, manglende compliance, samtykke trukket tilbage.

I uge 96 var den gennemsnitlige ændring fra baseline i CD4+ celletal +228 x 10⁶ celler/l i rilpivirin-gruppen og +219 x 10⁶ celler/l i efavirenz-gruppen i den poolede analyse af studierne ECHO og THRIVE [estimeret behandlingsforskel (95 % CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Udfaldet af resistens fra den poolede resistensanalyse i uge 96 hos patienter med virologisk svigt som defineret i protokollen og med parrede genotyper (ved baseline og svigt) fremgår af tabel 5.

Tabel 5: Resistensresultater ud fra det anvendte NRTI-baggrundsregime (poolede data fra studierne ECHO og THRIVE i resistensanalysen i uge 96)				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abacavir/ lamivudin	Alle*
Behandling med rilpivirin				
Resistens [#] over for emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistens over for rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Behandling med efavirenz				
Resistens over for emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistens over for efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Antallet af patienter med virologisk svigt og parrede genotyper (ved baseline og svigt) var henholdsvis 71, 11 og 4 i rilpivirin-gruppen og 30, 10 og 2 i efavirenz-gruppen for regimerne tenofovir/emtricitabin, zidovudin/lamivudin og abacavir/lamivudin.

Resistens var defineret som enhver mutation forbundet med resistens ved svigt.

Hos de patienter, der oplevede behandlingssvigt med rilpivirin og som udviklede resistens over for rilpivirin, sås der generelt krydsresistens over for andre godkendte NNRTI (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Studie TMC278-C204 var et randomiseret, aktivt kontrolleret, fase IIb-studie antiretroviralnaive hiv 1-inficerede voksne patienter bestående af 2 dele: en indledende delvist blindet dosisbestemmende del [doserne af (rilpivirin) er blandede] på op til 96 uger, efterfulgt af en langvarig, åben del. I den åbne del af studiet blev patienter, der oprindeligt var randomiseret til en af de tre doser af rilpivirin, alle behandlet med rilpivirin 25 mg x 1 som tillæg til BR, efter at dosis til fase III-studierne var valgt. Patienterne i kontrolgruppen fik efavirenz 600 mg x 1 som tillæg til BR i begge dele af studiet. BR bestod af 2 investigatorvalgte N(t)RTI: zidovudin plus lamivudin eller tenofoviridisoproxilfumarat plus emtricitabin.

I studie TMC278-C204 blev der inkluderet 368 hiv 1-inficerede behandlingsnaive voksne patienter, som havde hiv 1-RNA ≥ 5.000 kopier/ml i plasma, tidligere havde fået ≤ 2 ugers behandling med en N(t)RTI eller proteasehæmmer, ikke tidligere havde taget NNRTI og blev screenet for følsomhed over for N(t)RTI og for fravær af specifikke NNRTI-resistensassocierede mutationer.

Efter 96 uger var andelen af patienter med < 50 hiv 1-RNA-kopier/ml, der fik rilpivirin 25 mg (N = 93), sammenlignet med patienter, der fik efavirenz (N = 89), henholdsvis 76 % og 71 %. Den gennemsnitlige stigning i forhold til baseline i CD4+ tal var 146 x 10⁶ celler/l hos patienter, der fik rilpivirin 25 mg, og 160 x 10⁶ celler/l hos patienter, der fik efavirenz.

Af de patienter, der var responders i uge 96, havde 74 % af de patienter, der fik rilpivirin, fortsat udetekterbar viral load (< 50 hiv 1-RNA-kopier/ml) i uge 240 sammenlignet med 81 % af de patienter, der fik efavirenz. Der blev ikke identificeret sikkerhedsproblemer i uge 240-analyserne.

Pædiatrisk population

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af rilpivirin 25 mg én gang dagligt i kombination med et investigator-valgt BR med to NRTI'er blev evalueret i TMC278-C213-studiet, et enkeltarmet, åbent fase II-studie med antiretroviral-naive hiv 1-inficerede unge forsøgspersoner, der vejede mindst 32 kg. Denne analyse inkluderede 36 patienter, der havde gennemført mindst 48 ugers behandling eller havde afbrudt behandlingen tidligere.

De 36 forsøgspersoner havde en gennemsnitsalder på 14,5 år (interval 12 til 17 år) og omfattede 55,6 % kvinder, 88,9 % sorte og 11,1 % asiater. Median hiv 1-RNA i plasma ved *baseline* var 4,8 log₁₀ kopier/ml, og median CD4+-celletal ved *baseline* var 414 x 10⁶ celler/l (interval 25 til 983 x 10⁶ celler/l).

Tabel 6 viser en oversigt over de virologiske resultater i uge 48 og uge 240 for TMC278-C213-studiet. Seks forsøgspersoner afbrød behandlingen på grund af virologisk svigt op til uge 48, og 3 forsøgspersoner afbrød behandlingen efter uge 48. En forsøgsperson afbrød behandlingen på grund af en bivirkning i uge 48, mens der i analysen i uge 240 ikke var yderligere forsøgspersoner, der afbrød behandlingen på grund af bivirkninger.

	Uge 48 N=36	Uge 240 N=32
Respons (konfirmeret < 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)
Manglende respons Virologisk svigt [±]		
I alt	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)
Stigning i CD4+ celletal (middel)	201,2 x 10 ⁶ celler/l	113,6 x 10 ⁶ celler/l

N = antal forsøgspersoner pr. behandlingsgruppe.

* Intent-to-treat tid til tab af virologisk respons.

§ Forsøgspersonerne opnåede virologisk respons (to konsekutive virale belastninger < 50 kopier/ml) og opretholdt respons til og med uge 48 og uge 240.

± Virologisk svigt i effektanalyse: Omfatter forsøgspersoner med *rebound* (konfirmeret viral belastning ≥ 50 kopier/ml efter respons) eller som aldrig var supprimerede (ingen konfirmeret viral belastning < 50 kopier/ml, enten i behandling eller efter seponering af behandling pga. manglende eller tabt virkning).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med rilpivirin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af humant immundefektvirus type 1-(hiv 1-) infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Graviditet

Rilpivirin kombineret med et baggrundsregimen blev evalueret i et klinisk studie med 19 gravide kvinder i løbet af andet og tredje trimester og postpartum. De farmakokinetiske data påviste, at den samlede eksponering (AUC) for rilpivirin som en del af et antiretroviralt regimen var ca. 30 % lavere under graviditet sammenlignet med postpartum (6-12 uger). Det virologiske respons blev generelt bevaret under hele studiet: Ud af de 12 forsøgspersoner, der gennemførte studiet, var der viral hæmning hos 10 forsøgspersoner ved slutningen af studiet. Hos de andre 2 forsøgspersoner blev der kun observeret en forøgelse i viral load postpartum, for mindst 1 forsøgsperson pga. suboptimal behandlingsoverholdelse. Der sås ingen overførsel fra moder til barn hos nogen af de 10 fødte

spædbørn til de mødre, som gennemførte studiet, og for hvem hiv-statussen var tilgængelig. Der var god tolerans over for rilpivirin under graviditet og postpartum. Der var ingen nye forekomster vedrørende sikkerhed sammenlignet med den kendte sikkerhedsprofil for rilpivirin hos hiv-1-inficerede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret hos raske voksne forsøgspersoner og hos antiretroviralnaive hiv 1-inficerede patienter fra 12 år og derover. Eksponeringen for rilpivirin var generelt lavere hos hiv 1-inficerede patienter end hos raske forsøgspersoner.

Absorption

Efter peroral indgift opnås den maksimale plasmakoncentration af rilpivirin normalt inden for 4-5 timer. Den absolutte biotilgængelighed af EDURANT kendes ikke.

Fødevarers virkning på absorptionen

Eksponeringen for rilpivirin var ca. 40 % lavere, når EDURANT blev taget i fastende tilstand sammenlignet med et måltid med et normalt kalorieindhold (533 kcal) eller et måltid med et højt fedtindhold og et højt kalorieindhold (928 kcal). Når EDURANT blev taget kun sammen med en proteinrig ernæringsdrik, var eksponeringen 50 % lavere end, når det blev taget sammen med et måltid. EDURANT **skal tages i forbindelse med et måltid** for at opnå optimal absorption. Indtagelse af EDURANT i fastende tilstand eller kun sammen med en ernæringsdrik kan reducere plasmakoncentrationen af rilpivirin, hvilket muligvis kan reducere den terapeutiske effekt af EDURANT (se pkt. 4.2).

Fordeling

Rilpivirin er ca. 99,7 % bundet til plasmaproteiner *in vitro*, primært til albumin. Fordelingen af rilpivirin i andre kompartenter end plasma (f.eks. cerebrospinalvæske, genitalsekreter) er ikke vurderet hos mennesker.

Biotransformation

In vitro-studier tyder på, at rilpivirin primært gennemgår oxidativ metabolisme medieret af cytokrom P450 (CYP) 3A-systemet.

Elimination

Rilpivirins terminale elimineringshalveringstid er ca. 45 timer. Efter indgift som en enkelt peroral dosis af ¹⁴C-rilpivirin kunne gennemsnitligt 85 % og 6,1 % af radioaktiviteten genfindes i henholdsvis fæces og urin. I fæces udgjorde uforandret rilpivirin gennemsnitligt 25 % af den indgivne dosis. Kun spor af uforandret rilpivirin (< 1 % af dosis) blev påvist i urin.

Yderligere oplysninger om særlige populationer

Pædiatrisk population (under 18 år)

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaber hos antiretroviral-naive hiv 1-inficerede unge patienter, der fik EDURANT 25 mg én gang dagligt, var sammenlignelige med de farmakokinetiske egenskaber hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter, der fik EDURANT 25 mg én gang dagligt. Svarende til det, der observeredes hos voksne, havde legemsvægten ingen indflydelse på rilpivirins farmakokinetiske egenskaber hos pædiatriske patienter i TMC278-C213-studiet (33 til 93 kg).

Der pågår undersøgelser af rilpivirins farmakokinetiske egenskaber hos pædiatriske patienter under 12 år. Der kan ikke gives dosisbefalinger for pædiatriske patienter under 12 år på grund af utilstrækkelige data (se pkt. 4.2).

Ældre

En farmakokinetisk populationsanalyse af hiv-inficerede patienter har vist, at rilpivirins farmakokinetiske egenskaber ikke varierede i den evaluerede aldersgruppe (18-78 år), hvor kun 3 patienter var 65 år eller derover. Der kræves ingen dosisjustering af EDURANT til ældre patienter. EDURANT bør anvendes med forsigtighed til denne population (se pkt. 4.2).

Køn

Der er ikke observeret klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for rilpivirin mellem mænd og kvinder.

Race

En populationsfarmakokinetisk analyse af rilpivirin hos hiv-inficerede patienter viste, at etnisk tilhørsforhold ikke havde nogen klinisk relevant effekt på eksponeringen for rilpivirin.

Nedsat leverfunktion

Rilpivirin metaboliseres og elimineres primært af leveren. I et studie, hvor 8 patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score A) blev sammenlignet med 8 matchede kontrolpersoner, og 8 patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score B) blev sammenlignet med 8 matchede kontrolpersoner, var eksponeringen ved flere doser af rilpivirin 47 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion og 5 % højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Det kan dog ikke udelukkes, at eksponering for farmakologisk aktivt, ubundet rilpivirin øges signifikant ved moderat nedsat leverfunktion.

Der foreslås ikke dosisjustering, men forsigtighed tilrådes hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. EDURANT er ikke undersøgt til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score C). EDURANT anbefales derfor ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Hepatitis B- og/eller hepatitis C-virus co-infektion

Den populationsfarmakokinetiske analyse tydede på, at samtidig infektion med hepatitis B- og/eller C-virus ikke havde nogen klinisk relevant effekt på eksponeringen for rilpivirin.

Nedsat nyrefunktion

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaber er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens. Renal elimination af rilpivirin er ubetydelig. Der er ikke behov for dosisjustering til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. EDURANT bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom, da plasmakoncentrationen kan øges som følge af ændring i lægemiddeloptagelse, -fordeling og/eller -metabolisme, der er sekundær til nyredysfunktion. Til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom bør kombinationen af EDURANT og en stærk CYP3A-hæmmer kun anvendes, hvis fordelene opvejer risikoen. Eftersom rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at stoffet vil kunne elimineres signifikant ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Graviditet og postpartum

Eksponeringen for total-rilpivirin efter indtagelse af rilpivirin 25 mg én gang daglig som en del af et antiretroviralt regimen var lavere under graviditet (tilsvarende 2. og 3. trimester) sammenlignet med postpartum (se tabel 7). Reduktionen i de farmakokinetiske parametre for ubundet (dvs. aktiv) rilpivirin under graviditet sammenlignet med postpartum var mindre udtalt end for total-rilpivirin.

Hos kvinder, der fik rilpivirin 25 mg én gang daglig under graviditetens 2. trimester, var de gennemsnitlige intra-individuelle værdier for C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} for total-rilpivirin henholdsvis 21 %, 29 % og 35 % lavere ved sammenligning med postpartum. Under graviditetens 3. trimester var værdierne for C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 20 %, 31 % og 42 % lavere ved sammenligning med postpartum.

Tabel 7: Farmakokinetiske resultater for total-rilpivirin efter administration af rilpivirin 25 mg én gang daglig som del af et antiretroviralt regimen under graviditetens 2. trimester, 3. trimester og postpartum			
Farmakokinetik for total-rilpivirin (gennemsnit ± SD, t _{max} : median [interval])	Postpartum (6-12 uger) (n=11)	Graviditetens 2. trimester (n=15)	Graviditetens 3. trimester (n=13)
C _{min} , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C _{max} , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t _{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC _{24h} , ng.h/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

Der er observeret levertoksicitet forbundet med leverenzyminduktion hos gnavere. Hos hunde er der set kolestaselignende virkninger.

Reproduktionstoksikologistudier

Dyrestudier har ikke vist tegn på relevant embryonal eller føtal toksicitet eller påvirkning af den reproduktive funktion. Der var ingen teratogenicitet med rilpivirin hos rotter eller kaniner. Eksponeringerne ved embryoføtale niveauer uden observerede negative effekter (NOAEL) hos rotter og kaniner var henholdsvis 15 og 70 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis 25 mg x 1

Karcinogenese og mutagenese

Rilpivirin er blevet vurderet med hensyn til karcinogent potentiale ved tvangsfodring per os af mus og rotter i op til 104 uger. Ved de laveste testede doser i karcinogenicitetsstudierne var de systemiske eksponeringer (baseret på AUC) for rilpivirin 21 gange højere (mus) og 3 gange højere (rotter) end dem, der er observeret hos mennesker ved den anbefalede dosis (25 mg x 1). Hos rotter var der ingen lægemiddelrelaterede neoplasmer. Hos både han- og hunmus var rilpivirin positivt for hepatocellulære neoplasmer. De observerede hepatocellulære fund hos mus kan være gnaverspecifikke.

Rilpivirin er testet negativt ved fravær og tilstedeværelse af et metabolisk aktiveringssystem i *in vitro*-Ames revers mutationstest og *in vitro*-clastogenicitetsanalysen af muselymfomer. Rilpivirin inducerede ikke kromosomskader i *in vivo*-mikronukleustesten hos mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Croscarmellosenatrium
Povidon K30
Polysorbat 20
Silicificeret mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Lactosemonohydrat
Hypromellose 2910 6 mPa.s

Titandioxid E171
Macrogol 3000
Triacetin

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

75 ml HDPE-beholder (polyethylen med høj densitet) med børnesikret PP-låg (polypropylen) og induktionsforsegling. Hver karton indeholder en beholder med 30 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/736/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. november 2011

Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12/2019

Yderligere oplysninger om EDURANT findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>