

1. LÄKEMEDELST NAMN

EDURANT 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller rilpivirinhydroklorid motsvarande 25 mg rilpivirin.

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 56 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSTFORM

Filmdragerad tablett

Vit till benvit, rund, bikonvex filmdragerad tablett med en diameter på 6,4 mm, märkt "TMC" på den ena sidan och "25" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

EDURANT är i kombination med andra antiretrovirala läkemedel avsett för behandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) hos vuxna och pediatrika patienter som väger minst 25 kg utan känd resistens mot någon icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare (NNRTI) och med en virusnivå på $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA-kopior/ml (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Genotypisk resistensbestämning bör vägleda användningen av EDURANT (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska påbörjas av en läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektion.

Dosering

Den rekommenderade dosen av EDURANT för vuxna och pediatrika patienter som väger minst 25 kg är en 25 mg-tablett en gång dagligen. EDURANT **måste tas tillsammans med måltid** (se avsnitt 5.2).

Dispergerbara tabletter

EDURANT finns även tillgängligt som 2,5 mg dispergerbara tabletter för pediatrika patienter från 2 år upp till under 18 år som väger minst 14 kg och under 25 kg. Den rekommenderade dosen av EDURANT hos dessa pediatrika patienter baseras på kroppsvikt. En skillnad i biotillgänglighet mellan 1 x 25 mg filmdragerad tablett och 10 x 2,5 mg dispergerbar tablett har observerats och därför är de inte utbytbara.

Dosjustering

För patienter som samtidigt får rifabutin bör EDURANT-dosen ökas till 50 mg (två tabletter à 25 mg) som tas en gång dagligen. När den samtidiga administreringen av rifabutin avslutas bör EDURANT-dosen minskas till 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.5).

Missad dos

Om patienten glömmer att ta en dos EDURANT och upptäcker det inom 12 timmar från den tidpunkt då den skulle tagits, måste patienten ta läkemedlet tillsammans med en måltid så snart som möjligt och

återuppta det vanliga doseringsschemat. Om en patient glömmer att ta en dos EDURANT och upptäcker det när det har gått mer än 12 timmar ska patienten inte ta den glömda dosen utan ta nästa dos enligt det vanliga doseringsschemat.

Om en patient kräks inom 4 timmar efter att ha tagit läkemedlet ska en ny EDURANT-tablett tas tillsammans med en måltid. Om en patient kräks mer än 4 timmar efter att ha tagit läkemedlet, behöver patienten inte ta någon ytterligare dos av EDURANT förrän nästa dos enligt det regelbundna schemat.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns begränsad information om användningen av EDURANT hos patienter i åldern > 65 år. Ingen dosjustering behövs av EDURANT hos äldre patienter (se avsnitt 5.2). EDURANT ska användas med försiktighet i denna population.

Nedsatt njurfunktion

EDURANT har huvudsakligen studerats på patienter med normal njurfunktion. Ingen dosjustering av rilpivirin behövs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadium ska rilpivirin användas med försiktighet. Till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadium ska kombinationen av rilpivirin med en kraftig CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir-boostad HIV-proteashämmare) endast användas om fördelarna uppväger riskerna (se avsnitt 5.2).

Behandling med rilpivirin resulterade i en tidig mindre ökning av medelvärde för serumkreatinin som förblev stabil över tiden. Ökningen anses inte vara kliniskt relevant (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad information om användningen av EDURANT till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B). Ingen dosjustering av EDURANT behövs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. EDURANT bör användas med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. EDURANT har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). EDURANT rekommenderas därför inte till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för EDURANT för barn under 2 år eller som väger mindre än 14 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Graviditet

Lägre exponeringar för rilpivirin har observerats under graviditet och därför bör virusnivån övervakas noggrant. Alternativt kan byte till en annan ART-regim övervägas (se avsnitt 4.4, 4.6, 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

EDURANT måste tas peroralt en gång dagligen **tillsammans med en måltid** (se avsnitt 5.2). Det rekommenderas att den filmdragerade tabletten sväljs hel med vatten och inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

EDURANT ska inte administreras samtidigt med följande läkemedel eftersom betydligt minskade rilpivirinkoncentrationer i plasma kan förekomma (till följd av induktion av CYP3A-enzym eller ökat gastriskt pH), vilket kan resultera i förlorad terapeutisk effekt av EDURANT (se avsnitt 4.5):

- de antikonvulsiva medlen karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- de antimykobakteriella medlen rifampicin, rifapentin
- protonpumpshämmare, t.ex. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol

- den systemiska glukokortikoiden dexametason, med undantag för en singeldosbehandling
- johannesört (*Hypericum perforatum*)

4.4 Varningar och försiktighet

Virologisk svikt och utveckling av resistens

EDURANT har inte utvärderats hos patienter med tidigare virologisk svikt med någon annan antiretroviral terapi. Listan över mutationer som associeras med rilpivirinresistens som presenteras i avsnitt 5.1 är endast avsedd som en vägledning för användning av EDURANT till den behandlingsnaiva populationen.

I den sammanslagna effektanalysen från fas 3-prövningarna TMC278-C209 (ECHO) och TMC278-C215 (THRIVE) på vuxna efter 96 veckor hade patienter som behandlats med rilpivirin med en virusnivå på > 100 000 HIV-1 RNA-kopior/ml vid *baseline* en större risk för virologisk svikt (18,2 % för rilpivirin jämfört med 7,9 % för efavirenz) jämfört med patienter med en virusnivå på ≤ 100 000 HIV-1 RNA-kopior/ml vid *baseline* (5,7 % för rilpivirin jämfört med 3,6 % för efavirenz). En större risk för virologisk svikt observerades hos patienterna i rilpivirin-armen under de första 48 veckorna av studierna (se avsnitt 5.1). Patienter med en virusnivå på > 100 000 HIV-1 RNA-kopior/ml vid *baseline*, som utvecklade virologisk svikt uppvisade en högre frekvens behandlingsrelaterad resistens för klassen icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Fler patienter som sviktade virologiskt på rilpivirin än som sviktade virologiskt på efavirenz utvecklade lamivudin/emtricitabinassocierad resistens (se avsnitt 5.1).

Fynd hos ungdomar och pediatrika patienter i TMC278-C213-studien låg i allmänhet i linje med dessa data. Ingen virologisk svikt observerades i TMC278HTX2002-studien (mer information finns i avsnitt 5.1).

Endast patienter som bedöms visa god följsamhet till antiretroviral behandling ska behandlas med rilpivirin eftersom suboptimal följsamhet kan leda till resistensutveckling och till att framtida behandlingsalternativ går förlorade.

Liksom med andra antiretrovirala läkemedel ska resistenstester vägleda användningen av rilpivirin (se avsnitt 5.1).

Hjärta-kärl

Vid supratherapeutiska doser (75 och 300 mg en gång dagligen) har rilpivirin associerats med förlängning av QTc-intervallet i elektrokardiogram (EKG) (se avsnitt 4.5, 4.8 och 5.2). EDURANT i den rekommenderade dosen på 25 mg en gång dagligen associeras inte med någon kliniskt relevant effekt på QTc. EDURANT ska användas med försiktighet vid administrering samtidigt med läkemedel med en känd risk för *Torsade de Pointes*.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av CART, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är retinit orsakad av cytomegalovirus, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8).

Graviditet

Under graviditet bör EDURANT endast användas om de potentiella fördelarna uppväger den potentiella risken. Lägre exponeringar för rilpivirin observerades när 25 mg rilpivirin togs en gång dagligen under graviditet. I fas 3-studierna har lägre exponeringar för rilpivirin, liknande de som observerats under graviditet, associerats med ökad risk för virologisk svikt och därför bör virusnivån övervakas noggrant (se avsnitt 4.6, 5.1 och 5.2). Alternativt kan byte till en annan ART-regim övervägas.

Viktig information om något av hjälpämnen i EDURANT

EDURANT innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar exponeringen för rilpivirin

Rilpivirin metaboliseras främst av cytokrom P450 (CYP)3A. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP3A kan sålunda påverka clearance av rilpivirin (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av rilpivirin och läkemedel som inducerar CYP3A har observerats minska rilpivirinkoncentrationer i plasma, vilket skulle kunna minska den terapeutiska effekten av rilpivirin.

Samtidig administrering av rilpivirin och läkemedel som hämmar CYP3A har observerats öka rilpivirinkoncentrationer i plasma.

Samtidig administrering av rilpivirin och läkemedel som ökar gastriskt pH kan resultera i minskade rilpivirinkoncentrationer i plasma, vilket potentiellt skulle kunna minska den terapeutiska effekten av EDURANT.

Läkemedel som påverkas av användning av rilpivirin

Det är inte sannolikt att rilpivirin i den rekommenderade dosen har någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av läkemedel som metaboliseras av CYP-enzym.

Rilpivirin hämmar P-glykoprotein *in vitro* (IC_{50} är 9,2 μM). I en klinisk studie påverkade rilpivirin inte signifikant farmakokinetiken för digoxin. Det kan dock inte helt uteslutas att rilpivirin kan öka exponeringen för andra läkemedel som transporteras av P-glykoprotein vilka är mer känsliga för hämning av P-gp i tarmen, t.ex. dabigatranetexilat.

Rilpivirin är en *in vitro*-hämmare av transportören MATE-2K med $IC_{50} < 2,7$ nM. Den kliniska betydelsen av detta fynd är för närvarande okänd.

Fastställda och teoretiska interaktioner med utvalda antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel redovisas i tabell 1.

Interaktionstabell

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Interaktioner mellan rilpivirin och samtidigt administrerade läkemedel redovisas i tabell 1 (ökning anges med "↑", minskning med "↓", ingen förändring med "↔", ej relevant med "NA", konfidensintervall med "CI").

Tabell 1: INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER TILLSAMMANS MED ANDRA LÄKEMEDEL

Läkemedel per behandlingsområden	Interaktion Geometrisk medelförändring (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
LÄKEMEDEL MOT INFEKTIONER		
Antiretrovirala medel		
<i>HIV NRTI/N[t]RTI</i>		
Didanosin*# 400 mg en gång dagligen	didanosin AUC ↑ 12 % didanosin C _{min} NA didanosin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs. Didanosin bör administreras minst två timmar före eller minst fyra timmar efter rilpivirin.
Tenofovirdisoproxil*# 245 mg en gång dagligen	tenofovir AUC ↑ 23 % tenofovir C _{min} ↑ 24 % tenofovir C _{max} ↑ 19 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
Övriga NRTI (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin och zidovudin)	Ej studerat. Inga kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner förväntas.	Ingen dosjustering behövs.
<i>HIV NNRTI</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Ej studerat.	Det rekommenderas inte att rilpivirin administreras tillsammans med andra NNRTI.
<i>HIV PI – med samtidig administrering av lågdos ritonavir</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg en gång dagligen	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % (hämning av CYP3A-enzymen)	Samtidig användning av rilpivirin och ritonavirbostrade PI-preparat orsakar en ökning av rilpivirinkoncentrationerna i plasma, men ingen dosjustering behövs.
Lopinavir/ritonavir (mjuk gelkapsel)*# 400/100 mg två gånger dagligen	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11 % lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52 % rilpivirin C _{min} ↑ 74 % rilpivirin C _{max} ↑ 29 % (hämning av CYP3A-enzymen)	
Övriga förstärkta PI (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ej studerat.	
<i>HIV PI – utan samtidig administrering av lågdos ritonavir</i>		
Ej förstärkta PI (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ej studerat. Ökad exponering av rilpivirin förväntas. (hämning av CYP3A-enzymen)	Ingen dosjustering behövs.
<i>CCR5-antagonister</i>		
Maravirok	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas.	Ingen dosjustering behövs.

HIV Integrashämmare		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9 % raltegravir C _{min} ↑ 27 % raltegravir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
Övriga antivirusedel		
Ribavirin	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas.	Ingen dosjustering behövs.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25 % rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
ÖVRIGA LÄKEMEDEL		
ANTI-KONVULSIVA MEDEL		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Ej studerat. Betydande minskningar av rilpivirinkoncentrationerna i plasma förväntas. (induktion av CYP3A-enzym)	Rilpivirin får inte användas i kombination med dessa antikonvulsiva medel eftersom samtidig administrering kan resultera i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3).
AZOL-ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol*# 400 mg en gång dagligen	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol C _{min} ↓ 66 % ketokonazol C _{max} ↔ (induktion av CYP3A på grund av hög rilpivirindos i studien) rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin C _{min} ↑ 76 % rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (hämning av CYP3A-enzym)	Vid den rekommenderade dosen på 25 mg en gång dagligen behövs ingen dosjustering när rilpivirinsamadministreras med ketokonazol.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Ej studerat. Samtidig användning av EDURANT och azol-antimykotika kan orsaka en ökning av rilpivirinkoncentrationerna i plasma. (hämning av CYP3A-enzym)	Ingen dosjustering behövs.

ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifabutin* 300 mg en gång dagligen† 300 mg en gång dagligen (+ rilpivirin 25 mg en gång dagligen) 300 mg en gång dagligen (+ rilpivirin 50 mg en gång dagligen)	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 %* *jämfört med rilpivirin 25 mg ensamt en gång dagligen (induktion av CYP3A enzymer)	Vid samtidig administrering av rilpivirin med rifabutin bör rilpivirin-dosen ökas från 25 mg en gång dagligen till 50 mg en gång dagligen. När den simultana administreringen med rifabutin avslutas bör rilpivirin-dosen minskas till 25 mg en gång dagligen.
Rifampicin*# 600 mg en gång dagligen	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 % (induktion av CYP3A-enzymerna)	Rilpivirin får inte användas i kombination med rifampicin eftersom samtidig administrering sannolikt resulterar i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3).
Rifapentin	Ej studerat. Betydande minskningar av rilpivirinkoncentrationerna i plasma förväntas. (induktion av CYP3A-enzymerna)	Rilpivirin får inte användas i kombination med rifapentin eftersom samtidig administrering sannolikt resulterar i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3).
MAKROLIDANTIBIOTIKA		
Klaritromycin Erytromycin	Ej studerat. Ökad exponering av rilpivirin förväntas. (inhibition av CYP3A-enzymerna)	Om möjligt bör alternativ som t.ex. azitromycin övervägas.
GLUKOKORTIKOIDER		
Dexametason (systemiskt, med undantag för singeldosanvändning)	Ej studerat. Dosberoende minskning av rilpivirinkoncentrationerna i plasma förväntas. (induktion av CYP2A-enzymerna)	Rilpivirin ska inte användas i kombination med systemiskt dexametason (utom som en singeldos) eftersom samtidig administrering kan resultera i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3). Alternativ bör övervägas, i synnerhet vid långtidsanvändning.
PROTONPUMPSHÄMMARE		
Omeprazol*# 20 mg en gång dagligen	omeprazol AUC ↓ 14 % omeprazol C_{min} NA omeprazol C_{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↓ 40 % rilpivirin C_{min} ↓ 33 % rilpivirin C_{max} ↓ 40 % (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH)	Rilpivirin får inte användas i kombination med protonpumpshämmare eftersom samtidig administrering sannolikt resulterar i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3).

Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Ej studerat. Betydande minskningar av rilpivirinkoncentrationerna i plasma förväntas. (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH)	
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin** 40 mg singeldos tagen 12 timmar före rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 9 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↔	Kombinationen rilpivirin och H ₂ -receptorantagonister bör användas med särskild försiktighet. Endast H ₂ -receptorantagonister som kan doseras en gång dagligen ska användas. Ett strikt doseringsschema med intag av H ₂ -receptorantagonister minst 12 timmar före eller minst 4 timmar efter rilpivirin ska användas.
Famotidin** 40 mg singeldos tagen 2 timmar före rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 76 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↓ 85 % (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH)	
Famotidin** 40 mg singeldos tagen 4 timmar efter rilpivirin	rilpivirin AUC ↑ 13 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Ej studerat. (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH)	
ANTACIDA		
Antacida (t.ex. aluminium- eller magnesiumhydroxid, kalciumkarbonat)	Ej studerat. Betydande minskningar av rilpivirinkoncentrationerna i plasma förväntas. (minskad absorption på grund av ökat gastriskt pH)	Kombinationen rilpivirin och antacida bör användas med särskild försiktighet. Antacida bör endast administreras antingen minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter rilpivirin.
NARKOTISKA ANALGETIKA		
Metadon* 60-100 mg en gång dagligen, individualiserad dos	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 22 % R(-) metadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baserat på historiska kontroller	Inga dosjusteringar behövs när samtidig administrering av metadon och rilpivirin inleds. Klinisk övervakning rekommenderas dock eftersom underhållsdosen av metadon kan behöva justeras hos vissa patienter.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Ej studerat. Risk för ökning av dabigatrankoncentrationerna i plasma kan inte uteslutas. (hämning av P-gp i tarmen)	Kombinationen rilpivirin och dabigatranetexilat bör användas med försiktighet.
ANTIDIABETIKA		
Metformin* 850 mg singeldos	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ej studerat. Betydande minskningar av rilpivirinkoncentrationerna i plasma förväntas. (induktion av CYP3A-enzym)	Rilpivirin får inte användas i kombination med produkter som innehåller johannesört eftersom samtidig administrering kan resultera i förlorad terapeutisk effekt av rilpivirin (se avsnitt 4.3).

ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500 mg singeldos	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
ORALA PREVENTIVMEDEL		
Etinylestradiol* 0,035 mg en gång dagligen Noretindron* 1 mg en gång dagligen	etinylestradiol AUC ↔ etinylestradiol C _{min} ↔ etinylestradiol C _{max} ↑ 17 % noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baserat på historiska kontroller	Ingen dosjustering behövs.
HMG CoA-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin*# 40 mg en gång dagligen	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Ingen dosjustering behövs.
FOSFODIESTERAS TYP 5 (PDE-5)-HÄMMARE		
Sildenafil*# 50 mg singeldos	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
Vardenafil Tadalafil	Ej studerat.	Ingen dosjustering behövs.

* Interaktionen mellan rilpivirin och läkemedlet utvärderades i en klinisk studie. Alla andra interaktioner mellan läkemedel som visas är predikterade.

Denna interaktionsstudie har utförts med en dos som är högre än den rekommenderade dosen för rilpivirin för bedömning av den maximala effekten på det samadministrerade läkemedlet. Doseringsrekommendationen är tillämplig på den rekommenderade dosen rilpivirin på 25 mg en gång dagligen.

† Denna interaktionsstudie har utförts med en dos som är högre än den rekommenderade dosen för rilpivirin.

QT-förlängande läkemedel

Det finns begränsad information tillgänglig om potentialen för farmakodynamisk interaktion mellan rilpivirin och läkemedel som förlänger QTc-intervallet i EKG. I en studie med friska försökspersoner har supratherapeutiska doser rilpivirin (75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen) visat sig förlänga QTc-intervallet i EKG (se avsnitt 5.1). EDURANT bör användas med försiktighet vid administrering tillsammans med ett läkemedel med en känd risk för *Torsade de Pointes*.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300–1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av rilpivirin (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). Lägre exponeringar för rilpivirin har observerats under graviditet och därför bör virusnivån övervakas noggrant.

Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Om nödvändigt så kan användning av rilpivirin övervägas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om rilpivirin utsöndras i bröstmjolk. Rilpivirin utsöndras i mjölken hos råttor. Med hänsyn till potentialen för biverkningar hos ammade spädbarn ska mödrar instrueras att inte amma om de får rilpivirin.

För att undvika överföring av HIV till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med HIV inte ammar.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga uppgifter om effekten av rilpivirin på fertilitet. Inga kliniskt relevanta effekter på fertiliteten sågs i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

EDURANT har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet, yrsel och sömnhet har dock rapporterats hos vissa patienter som tagit EDURANT och bör övervägas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Under det kliniska utvecklingsprogrammet (1 368 patienter i de kontrollerade fas 3-prövningarna TMC278-C209 (ECHO) och TMC278-C215 (THRIVE)) upplevde 55,7 % av försökspersonerna minst en biverkning av läkemedlet (se avsnitt 5.1). De oftast rapporterade biverkningarna (≥ 2 %) som hade måttlig intensitet eller mer var depression (4,1 %), huvudvärk (3,5 %), sömnlöshet (3,5 %), utslag (2,3 %) och buksmärta (2,0 %). De vanligaste allvarliga behandlingsrelaterade biverkningarna rapporterades hos 7 (1,0 %) patienter som fick rilpivirin. Median exponeringsduration för patienter i rilpivirin-armen och efavirenz-armen var 104,3 respektive 104,1 veckor. De flesta biverkningarna inträffade under de första 48 behandlingsveckorna.

Utvalda behandlingsrelaterade kliniska laboratorieavvikelser (grad 3 eller grad 4), bedömda som läkemedelsbiverkningar, som rapporterades hos EDURANT-behandlade patienter var förhöjt pankreasamylas (3,8 %), förhöjt ASAT (2,3 %), förhöjt ALAT (1,6 %), förhöjt LDL-kolesterol (fastande, 1,5 %), minskat antal vita blodkroppar (1,2 %), förhöjt lipas (0,9 %), förhöjt bilirubin (0,7 %), förhöjda triglycerider (fastande, 0,6 %), sänkt hemoglobin (0,1 %), minskat antal blodplättar (0,1 %) och förhöjt totalt kolesterol (fastande, 0,1 %).

Tabell med summering av biverkningar

Läkemedelsbiverkningar som rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med rilpivirin sammanfattas i Tabell 2. Läkemedelsbiverkningarna anges per organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$). Inom varje frekvensgrupp presenteras läkemedelsbiverkningarna efter fallande frekvens.

Tabell 2: Läkemedelsbiverkningar som rapporterats hos antiretroviralt behandlingsnaiva HIV-1-infekterade vuxna patienter som behandlats med rilpivirin (sammanslagna data från analys i vecka 96 av fas 3-prövningarna ECHO och THRIVE) N = 686

Organsystem	Frekvens- kategori	Läkemedelsbiverkningar (rilpivirin + BR)
Blodet och lymfsystemet	vanliga	minskat antal vita blodkroppar sänkt hemoglobin minskat antal blodplättar
Immunsystemet	mindre vanliga	immunreaktiveringssyndrom
Metabolism och nutrition	mycket vanliga	förhöjt totalkolesterol (fastande) förhöjt LDL-kolesterol (fastande)
	vanliga	minskad aptit förhöjda triglycerider (fastande)
Psykiatriska tillstånd	mycket vanliga	sömnlöshet
	vanliga	onormala drömmar depression sömnstörningar sänkt stämningsläge
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	huvudvärk yrsel
	vanliga	sömnighet
Magtarmkanalen	mycket vanliga	illamående förhöjt pankreasamylas
	vanliga	buksmärta kräkning förhöjt lipas obehagskänsla i buken muntorrhet
Lever och gallvägar	mycket vanliga	förhöjda transaminaser
	vanliga	förhöjt bilirubin
Hud och subkutan vävnad	vanliga	utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanliga	trötthet

BR = bakgrundsregim

N = antal personer

Laboratorieavvikelser

I rilpivirin-armen vid 96-veckors analysen av fas 3-prövningarna ECHO och THRIVE var genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet av totalt kolesterol (fastande) 5 mg/dl, av HDL-kolesterol (fastande) 4 mg/dl, av LDL-kolesterol (fastande) 1 mg/dl och av triglycerider (fastande) - 7 mg/dl.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART) kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population (12 till under 18 år)

TMC278-C213 kohort 1

Säkerhetsbedömningen är baserad på 48 veckors-analysen i den enarmade, öppna fas 2-studien TMC278-C213 kohort 1, i vilken 36 antiretroviralt behandlingsnaiva HIV-1-infekterade ungdomar som vägde minst 32 kg, fick rilpivirin (25 mg en gång dagligen) i kombination med andra antiretrovirala medel (se avsnitt 5.1). Median exponeringsduration för patienterna var 63,5 veckor. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Inga nya biverkningar identifierades jämfört med de som setts hos vuxna.

De flesta biverkningarna var av grad 1 eller 2. De vanligaste biverkningarna som rapporterades i studie TMC278-C213 kohort 1 (alla grader, större än eller lika med 10 %) var huvudvärk (19,4 %), depression (19,4 %), somnolens (13,9 %) och illamående (11,1 %). Inga laboratorieavvikelser av grad 3-4 för ASAT/ALAT eller grad 3-4 biverkningar (ADRs) för transaminasökning rapporterades.

Inga nya säkerhetsproblem identifierades hos ungdomar i analysen för vecka 240 i kohort 1 i TMC278-C213-studien.

Pediatrisk population (2 till under 12 år)

TMC278-C213 kohort 2

Kohort 2 i den enarmade, öppna fas 2-studien TMC278-C213 utformades för att utvärdera säkerheten för rilpivirin i viktjusterade doser om 12,5, 15 och 25 mg en gång dagligen hos antiretroviralt behandlingsnaiva HIV-1-infekterade patienter (6 till under 12 år som väger minst 17 kg) (se avsnitt 5.1). Median exponeringsduration för patienterna i analysen för vecka 48 (inklusive förlängningsstudie efter vecka 48) var 69,5 (intervall 35 till 218) veckor.

Alla biverkningar var lindriga eller måttliga. Biverkningar som rapporterades hos minst 2 deltagare, oavsett allvarlighetsgrad, var: minskad aptit (3/18, 16,7 %), kräkningar (2/18, 11,1 %), förhöjt ALAT (2/18, 11,1 %), förhöjt ASAT (2/18, 11,1 %) och utslag (2/18, 11,1 %). Inga patienter avbröt behandlingen till följd av biverkningar. Inga nya biverkningar identifierades jämfört med de som setts hos vuxna.

TMC278HTX2002

Den enarmade, öppna fas 2-studien TMC278HTX2002 utformades för att utvärdera säkerheten av rilpivirin i viktjusterade doser om 12,5, 15 och 25 mg en gång dagligen hos HIV-1-infekterade patienter med virologisk suppression (2 till under 12 år som väger minst 10 kg) (se avsnitt 5.1). Median exponeringsduration för patienterna i analysen för vecka 48 var 48,4 (intervall 47 till 52) veckor.

Alla biverkningar var lindriga eller måttliga. Biverkningar som rapporterades hos minst 2 deltagare, oavsett allvarlighetsgrad, var: kräkningar (4/26, 15,4 %), buksmärta (3/26, 11,5 %), illamående (2/26, 7,7 %), förhöjt ALAT (3/26, 11,5 %), förhöjt ASAT (2/26, 7,7 %) och minskad aptit (2/26, 7,7 %). Inga patienter avbröt behandlingen till följd av biverkningar. Inga nya biverkningar identifierades jämfört med de som setts hos vuxna.

Säkerhet och effekt för rilpivirin hos barn under 2 år eller som väger mindre än 14 kg har inte fastställts.

Övriga särskilda populationer

Patienter med samtidig hepatit B- och/eller hepatit C-virusinfektion

Hos patienter med samtidig hepatit B- eller C-virusinfektion som fick rilpivirin var incidensen av förhöjt leverenzym högre än hos patienter som fick rilpivirin och som inte var saminfekterade. Denna observation sågs även i efavirenz-armen. Den farmakokinetiska exponeringen för rilpivirin hos saminfekterade patienter var jämförbar med exponeringen hos patienter utan samtidig infektion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot för överdosering av EDURANT. Erfarenheten av överdos till människa med rilpivirin är begränsad. Symtom på överdos kan innefatta huvudvärk, illamående, yrsel och/eller onormala drömmar. Behandlingen vid överdosering av rilpivirin består av allmänna stödåtgärder, bland annat övervakning av vitala funktioner och EKG (QT-intervall) samt observation av patientens kliniska status. Ytterligare behandlingsåtgärder bör baseras på kliniska tecken eller följa rekommendationer från Giftinformationscentralen. Eftersom rilpivirin i hög grad är bundet till plasmaprotein, är det inte troligt att dialys avlägsnar den aktiva substansen i någon betydande grad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiviralt medel för systemisk användning, icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare, ATC-kod: J05AG05.

Verkningsmekanism

Rilpivirin är en diarylpyrimidin NNRTI av HIV-1. Rilpivirinaktiviteten medieras via icke-kompetitiv hämning av HIV-1 omvänt transkriptas (RT). Rilpivirin hämmar inte de humana cellulära DNA-polymeraserna α , β och γ .

Antiviral aktivitet *in vitro*

Rilpivirin visade aktivitet mot laboratoriestammar av vildtyps-HIV-1 i en akut-infekterad T-cellslinje med ett median EC₅₀-värde för HIV-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Även om rilpivirin visat begränsad aktivitet *in vitro* mot HIV-2 med EC₅₀-värden i intervallet från 2 510 till 10 830 nM (920 till 3 970 ng/ml), rekommenderas inte behandling av HIV-2-infektion med rilpivirin i brist på kliniska data.

Rilpivirin visade även antiviral aktivitet mot en bred panel av primära HIV-1-grupp M-isolat (subtyp A, B, C, D, F, G, H) med EC₅₀-värden i intervallet från 0,07 till 1,01 nM (0,03 till 0,37 ng/ml) och primära grupp O-isolat med EC₅₀-värden i intervallet från 2,88 till 8,45 nM (1,06 till 3,10 ng/ml).

Resistens

I cellodling

Rilpivirinresistent stammar utvaldes i cellodling från vildtyps-HIV-1 av olika ursprung och subtyper samt NNRTI-resistent HIV-1. De oftast iakttaga resistensassocierade mutationer som uppkom var bland annat L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C och M230I.

Resistens mot rilpivirin fastställdes som "fold change" av EC₅₀-värdet (FC) över det biologiska cut-off-värdet (BCO) för haltbestämningen.

Hos behandlingsnaiva vuxna individer

I resistensanalysen användes en bredare definition av virologisk svikt än i den primära effektanalysen. I den sammanslagna resistensanalysen från fas 3-prövningarna i vecka 48 hade 62 (av totalt 72) fall med virologisk svikt i rilpivirin-armen resistensdata vid *baseline* och vid tiden för svikt. I denna analys var de resistensassocierade mutationerna (RAMs) förknippade med NNRTI-resistens som utvecklades hos minst 2 fall av virologisk svikt med rilpivirin: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y och F227C. I prövningarna påverkades inte svaret av närvaron av mutationerna V90I och V189I vid *baseline*. E138K substitutionen uppkom mest frekvent under rilpivirinbehandling, vanligen i kombination med M184I substitutionen. I 48-veckors analysen hade 31 av 62 fall av virologisk svikt med rilpivirin samtidigt förekommande NNRTI och NRTI RAMs; 17 av dessa 31 hade kombinationen E138K och M184I. De vanligast förekommande mutationerna var samma i analyserna vid vecka 48 och vecka 96.

I den sammanslagna resistensanalysen vid 96-veckor observerades lägre förekomst av virologisk svikt i de sista 48 veckorna jämfört med de första 48 veckorna av behandlingen. I analysen från vecka 48 till vecka 96 inträffade ytterligare 24 (3,5 %) och 14 (2,1 %) fall av virologisk svikt i rilpivirin- respektive efavirenzarmen. Av dessa fall av virologisk svikt var 9 av 24, respektive 4 av 14 hos patienter med viral *baseline* < 100 000 kopior/ml.

Hos behandlingsnaiva pediatrika patienter 12 till under 18 år

I resistensanalysen vid vecka 240 i TMC278-C213kohort 1 observerades resistensassocierade mutationer (RAM) mot rilpivirin hos 46,7 % (7 av 15) av individerna med virologisk svikt och genotypiska data efter *baseline*. Alla individer med RAM mot rilpivirin hade även minst en behandlingsrelaterad NRTI RAM vid den sista tidpunkten med genotypiska data efter *baseline*.

Hos behandlingsnaiva pediatrika patienter 6 till under 12 år

I den slutliga resistensanalysen i TMC278-C213 kohort 2 observerades resistensassocierade mutationer (RAM) mot rilpivirin hos 83,3 % (5/6) av individerna med genotypiska data efter *baseline*. Av dessa inträffade 2/6 inom de första 48 veckorna och 4 patienter med RAM mot rilpivirin hade även minst 1 behandlingsrelaterad NRTI RAM vid den sista tidpunkten med genotypiska data efter *baseline*.

Hos pediatrika patienter 2 till under 12 år med virologisk suppression

Ingen patient i TMC278HTX2002-studien utvecklade virologisk svikt och ingen behandlingsrelaterad resistens observerades.

Med hänsyn till samtliga tillgängliga *in vitro*- och *in vivo*-data hos behandlingsnaiva individer kan följande resistensassocierade mutationer, om de förekommer vid *baseline*, påverka aktiviteten för rilpivirin: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I och M230L. Dessa rilpivirinresistensassocierade mutationer ska endast vägleda användningen av EDURANT vid behandling av den behandlingsnaiva populationen. Dessa resistensassocierade mutationer har härletts från *in vivo*-data och gäller enbart behandlingsnaiva individer, varför de inte kan användas för att förutsäga aktiviteten för rilpivirin hos individer som virologiskt sviktat på en regim som innehållit antiretrovirala medel.

Liksom med andra antiretrovirala läkemedel bör resistenstester användas som vägledning vid användning av EDURANT.

Korsresistens

NNRTI-mutant virus riktat mot bindningsställe

I en grupp om 67 rekombinanta HIV-1 laboratoriestammar med en resistensassocierad mutation i RT-positioner som associeras med NNRTI-resistans, inkluderande de oftast påträffade K103N och Y181C, visade rilpivirin antiviral aktivitet mot 64 (96 %) av dessa stammar. De isolerade resistensassocierade mutationer som associerades med förlust av känslighet för rilpivirin var: K101P, Y181I och Y181V. K103N substitutionen resulterade inte i reducerad känslighet mot rilpivirin men kombinationen av K103N och L100I resulterade i en 7 gånger reducerad känslighet mot rilpivirin.

Rekombinanta kliniska isolat

Rilpivirin bibehöll känsligheten ($FC \leq BCO$) mot 62 % av 4 786 kliniska rekombinanta HIV-1 isolat som var resistenta mot efavirenz och/eller nevirapin.

Behandlingsnaiva HIV-1-infekterade vuxna patienter

I den sammanslagna resistensanalysen vid 96-veckor av fas 3-prövningarna (ECHO och THRIVE) uppvisade 42 av de 86 patienterna med virologisk svikt med rilpivirin behandlingsrelaterad resistens mot rilpivirin (genotypisk analys). Hos dessa patienter noterades fenotypisk korsresistens mot andra NNRTIs enligt följande: etravirin 32/42, efavirenz 30/42 och nevirapin 16/42. Hos patienter med viral *baseline* $\leq 100\,000$ kopior/ml uppvisade 9 av 27 patienter med virologisk svikt med rilpivirin behandlingsrelaterad resistens mot rilpivirin (genotypisk analys) med följande frekvens av fenotypisk korsresistens: etravirin 4/9, efavirenz 3/9 och nevirapin 1/9.

Effekter på elektrokardiogram

Effekten av rilpivirin på QTcF-intervallet, vid den rekommenderade dosen på 25 mg en gång dagligen, utvärderades i en randomiserad, placebo- och aktiv (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) kontrollerad crossoverstudie med 60 friska vuxna, varvid 13 mätningar utfördes under 24 timmar vid steady-state. EDURANT vid den rekommenderade dosen på 25 mg en gång dagligen associeras inte med någon kliniskt relevant effekt på QTc.

När supratherapeutiska doser på 75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen av rilpivirin studerades hos friska vuxna, var de maximala genomsnittliga tidsmatchade (95 % övre konfidensgräns) skillnaderna i QTcF-intervall jämfört med placebo efter *baseline*-korrigering 10,7 (15,3) respektive 23,3 (28,4) ms. Steady-state-administrering av rilpivirin 75 mg en gång dagligen och 300 mg en gång dagligen resulterade i ett genomsnittligt C_{max} som var cirka 2,6 gånger respektive 6,7 gånger högre än det genomsnittliga steady-state C_{max} som iaktogs med den rekommenderade dosen på 25 mg en gång dagligen av rilpivirin.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxen population

Behandlingsnaiva vuxna

Evidensen för effekt av rilpivirin baseras på analysen av 96-veckorsdata från 2 randomiserade, dubbelblinda, aktivkontrollerade fas 3-prövningar, TMC278-C209 (ECHO) och TMC278-C215 (THRIVE). Prövningarna hade identisk design med undantag för bakgrundsregimen (BR). Vid effektanalysen i vecka 96 utvärderades den virologiska svarsfrekvensen [bekräftad odetekterbar virusnivå (< 50 HIV-1-RNA kopior/ml)] hos patienter som fick rilpivirin 25 mg en gång dagligen som tillägg till en BR i jämförelse med patienter som fick efavirenz 600 mg en gång dagligen som tillägg till en BR. Likartad effekt sågs i bägge prövningarna, vilket visade non-inferiority för rilpivirin mot efavirenz.

HIV-1-infekterade antiretroviralt behandlingsnaiva patienter, som hade HIV-1-RNA $\geq 5\,000$ kopior/ml i plasma, inkluderades och screenades för känslighet för N(t)RTI och för frånvaro av specifika NNRTI resistensassocierade mutationer. I ECHO var BR fixerad till N(t)RTI-preparaten tenofoviridisoproxilfumarat plus emtricitabin. I THRIVE bestod BR av 2 N(t)RTI som valts av prövaren: tenofoviridisoproxilfumarat plus emtricitabin eller zidovudin plus lamivudin eller abakavir plus lamivudin. I ECHO stratifierades randomiseringen efter virusnivå vid screening. I THRIVE stratifierades randomiseringen efter virusnivå och N(t)RTI i BR.

Denna analys inkluderade 690 patienter i ECHO och 678 patienter i THRIVE som hade fullföljt 96 veckors behandling eller avbrutit deltagandet tidigare.

I den sammanslagna analysen för ECHO och THRIVE var demografi och utgångsegenskaper mellan rilpivirin-armen och efavirenz-armen likartade. I tabell 3 redovisas selekterade data för sjukdomskaraktäristik hos patienterna i rilpivirin- och efavirenz-armarna.

Tabell 3: Sjukdomskaraktäristik vid *baseline* för antiretroviralt behandlingsnaiva HIV-1 infekterade vuxna, i prövningarna ECHO och THRIVE (sammanslagen analys)

	Sammanslagna data från prövningarna ECHO och THRIVE	
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
Sjukdomskaraktäristik vid <i>baseline</i>		
Median plasma <i>baseline</i> HIV-1-RNA (intervall) log ₁₀ kopior/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Median <i>baseline</i> CD4 ⁺ cellantal (intervall) x 10 ⁶ celler/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Procentandel individer med: saminfektion med hepatit B-/C-virus	7,3 %	9,5 %
Procentandel patienter med följande bakgrundsregimer:		
tenofoviridisoproxilfumarat plus emtricitabin	80,2 %	80,1 %
zidovudin plus lamivudin	14,7 %	15,1 %
abakavir plus lamivudin	5,1 %	4,8 %

BR = bakgrundsregim

I tabell 4 nedan redovisas resultaten från effektanalysen i vecka 48 och vecka 96 för patienter behandlade med rilpivirin och patienter behandlade med efavirenz från sammanslagna data från prövningarna ECHO och THRIVE. Svarsfrekvensen (konfirmerad odetekterbar virusnivå < 50 HIV-1 RNA kopior/ml) i vecka 96 var jämförbar mellan rilpivirin-armen och efavirenz-armen. Incidensen av virologisk svikt var högre i rilpivirin-armen än i efavirenz-armen vid vecka 96; de flesta fallen av virologisk svikt inträffade dock inom de första 48 behandlingsveckorna.

Utsättande av behandling på grund av biverkningar vid vecka 96 var högre i efavirenz-armen än i rilpivirin-armen. De flesta av dessa avbrott inträffade under de första 48 veckorna av behandlingen.

Tabell 4: Virologiskt utfall hos vuxna patienter i prövningarna ECHO och THRIVE (sammanslagna data från analyserna vid vecka 48 (primär) och vecka 96; ITT-TLOVR*)

	Utfall av analysen i vecka 48			Utfall av analysen i vecka 96		
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Observerad skillnad (95 % CI) ±	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Observerad skillnad (95 % CI) ±
Respons (konfirmerad < 50 HIV-1-RNA kopior/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)
Icke-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
Dödsfall	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Avbrutit på grund av biverkan	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND
Avbrutit av annan orsak än biverkan [¶]	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND
Respons per underkategori						
Bakgrunds-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)
Virusnivån vid baseline (kopior/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)
Baseline CD4 antal (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 = bakgrundsregim; CI = konfidensintervall; N = antal försökspersoner per behandlingsgrupp.; ND = ej fastställt

* Intent-to-treat-tid till förlust av virologiskt svar.

± Baserat på normalapproximation.

§ Försökspersoner som uppnådde virologiskt svar (två på varandra följande virusnivåer < 50 kopior/ml) och bibehöll det till och med vecka 48/96.

Predikterad skillnad i svarsfrekvens (95 % CI) vid analys i vecka 48: 1,6 % (-2,2 %; 5,3 %) och vid analys i vecka 96: -0,4 % (-4,6 %; 3,8 %); båda p-värden < 0,0001 (non-inferiority vid 12 % marginal) från logistisk regressionsmodell, inkluderande stratifieringsfaktorer och studie.

† Virologisk svikt i poolad effektanalys: inkluderar individer som fick återfall (bekräftad virusnivå ≥ 50 kopior/ml efter att ha varit responder) eller som aldrig varit suppresserade (ingen bekräftad virusnivå < 50 kopior/ml, antingen pågående eller avbruten på grund av avsaknad av eller förlust av effekt).

‡ t.ex. uppföljning saknas, icke-följsamhet, tillbakadraget samtycke.

I den sammanslagna analysen av ECHO och THRIVE prövningarna vid vecka 96, var den genomsnittliga förändringen från *baseline* av antal CD4⁺ celler +228 x 10⁶ celler/l i rilpivirin-armen och +219 x 10⁶ celler/l i efavirenz-armen [uppskattad skillnad mellan behandlingarna (95 % CI): 11,3 (-6,8;29,4)].

Från den sammanslagna resistensanalysen vid vecka 96 visas resistensutfallet för patienter med protokolldefinierad virologisk svikt och parade genotyper (*baseline* och svikt) i tabell 5.

Tabell 5: Resistensutfall per bakgrunds-NRTI-behandling som använts (sammanslagna data från prövningarna ECHO och THRIVE i resistensanalysen vid vecka 96)

	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	Alla*
Rilpivirin-behandlade				
Resistens [#] mot emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistens mot rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Efavirenz-behandlade				
Resistens mot emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistens mot efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Antalet patienter med virologisk svikt och parade genotyper (*baseline* och svikt) var 71, 11 och 4 för rilpivirin samt 30, 10 och 2 för efavirenz, för regimema tenofovir/emtricitabin, zidovudin/lamivudin respektive abakavir/lamivudin.

Resistens definierades som uppkomsten av resistensassocierade mutationer vid svikt.

Hos de patienter som inte svarat på behandling med rilpivirin och som utvecklat resistens mot rilpivirin sågs vanligtvis korsresistens mot andra godkända NNRTI (etravirin, efavirenz, nevirapin).

Studien TMC278-C204 var en randomiserad, aktivkontrollerad, fas 2b-prövning med vuxna HIV-1-infekterade antiretroviralt behandlingsnaiva patienter, bestående av 2 delar: en inledande, delvis blindad, dosfinnande del [(rilpivirin-)doser blindade] upp till 96 veckor, följt av en långtids öppen del. I den öppna delen av prövningen behandlades alla patienter som ursprungligen randomiserats till en av de tre doserna rilpivirin med rilpivirin 25 mg en gång dagligen som tillägg till en BR, efter att dosen för fas 3-studierna valts. Patienterna i kontrollarmen fick efavirenz 600 mg en gång dagligen som tillägg till en BR i båda delarna av studien. BR bestod av 2 N(t)RTI som valts av prövaren: zidovudin plus lamivudin eller tenofoviridisoproxilfumarat plus emtricitabin.

I studien TMC278-C204 inkluderades 368 HIV-1 infekterade behandlingsnaiva vuxna patienter som hade HIV-1-RNA $\geq 5\,000$ kopior/ml i plasma, som tidigare fått ≤ 2 veckors behandling med en N(t)RTI eller proteashämmare, som inte tidigare använt NNRTI och som screenades för känslighet för N(t)RTI och för frånvaro av specifika NNRTI resistensassocierade mutationer.

Vid 96 veckor var andelen patienter med < 50 HIV-1-RNA kopior/ml som fick rilpivirin 25 mg ($N = 93$) jämfört med patienter som fick efavirenz ($N = 89$) 76 % respektive 71 %. Den genomsnittliga ökningen av $CD4^+$ antal från *baseline* var 146×10^6 celler/l hos patienter som fick rilpivirin 25 mg och 160×10^6 celler/l hos patienter som fick efavirenz.

Av de patienter som visade behandlingssvar vid vecka 96 hade 74 % av patienterna som fick rilpivirin fortfarande en odetekterbar virusnivå (< 50 HIV-1-RNA-kopior/ml) vid vecka 240 jämfört med 81 % av patienterna som fick efavirenz. Inga säkerhetsproblem identifierades i analyserna för vecka 240.

Pediatrisk population

Hos behandlingsnaiva pediatriska patienter 12 till under 18 år

Farmakokinetik, säkerhet, tolerans och effekt för rilpivirin 25 mg en gång dagligen, i kombination med en BR som valts av prövaren och innehöll två NRTI-preparat, utvärderades i studie TMC278-C213 kohort 1, en enarmad, öppen fas 2-studie med en grupp antiretroviralt behandlingsnaiva HIV-1-infekterade ungdomar som vägde minst 32 kg. Analysen omfattade 36 patienter som hade fullföljt minst 48 veckors behandling eller avbrutit deltagandet tidigare.

De 36 försökspersonerna hade en medianålder på 14,5 år (intervall: 12 till 17 år) och 55,6 % var kvinnor, 88,9 % svarta och 11,1 % asiater. Median HIV-1 RNA var $4,8 \log_{10}$ kopior per ml i plasma vid *baseline* och median för $CD4^+$ cellantal var 414×10^6 celler/l (intervall: 25 till 983×10^6 celler/l) vid *baseline*.

Tabell 6 sammanfattar de virologiska resultaten vid vecka 48 och vecka 240 för studien TMC278-C213 kohort 1. Sex försökspersoner avbröt behandlingen på grund av virologisk svikt fram till vecka 48 och tre försökspersoner avbröt behandlingen efter vecka 48. En försöksperson avbröt behandlingen på grund av en biverkning vid vecka 48. Inga ytterligare försökspersoner avbröt behandlingen på grund av biverkningar i analysen vid vecka 240.

Tabell 6: Virologiska resultat hos ungdomar i TMC278-C213 kohort 1 – analys vid vecka 48 och vecka 240; ITT-TLOVR*

	Vecka 48 N=36	Vecka 240 N=32
Respons (konfirmerad < 50 HIV-1 RNA kopior/ml) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
$\leq 100\,000$	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
$> 100\,000$	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Icke-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)
Ökning av CD4 ⁺ cellantal (genomsnitt)	201,2 x 10 ⁶ celler/l	113,6 x 10 ⁶ celler/l

N = antal försökspersoner per behandlingsgrupp.

* Intent-to-treat-tid till förlust av virologiskt svar.

§ Försökspersoner som uppnådde virologiskt svar (två på varandra följande virusnivåer < 50 kopior/ml) och bibehöll det till och med vecka 48 och vecka 240.

± Virologisk svikt i effektanalys: inkluderar individer med ”rebound” (bekräftad virusnivå ≥ 50 kopior/ml efter att ha varit responder) eller som aldrig varit suppresserade (ingen bekräftad virusnivå < 50 kopior/ml, antingen pågående eller avbruten på grund av avsaknad av eller förlust av effekt).

Behandlingsnaiva pediatrika patienter 6 till under 12 år

Farmakokinetik, säkerhet, tolerans och effekt för rilpivirin i viktjusterade doser om 12,5, 15 och 25 mg en gång dagligen, i kombination med en BR som valts av prövaren och innehöll två NRTI-preparat, utvärderades i studie TMC278-C213 kohort 2, en enarmad, öppen fas 2-studie med en grupp antiretroviralt behandlingsnaiva HIV-1-infekterade pediatrika patienter 6 till under 12 år som vägde minst 17 kg. Analysen för vecka 48 omfattade 18 patienter, varav 17 (94,4 %) hade fullföljt behandlingsperioden på 48 veckor och 1 (5,6 %) patient hade avbrutit studien i förtid på grund av att en virologisk endpoint uppnåddes. De 18 försökspersonerna hade en medianålder på 9,0 år (intervall: 6 till 11 år) och medianvikten vid *baseline* var 25 kg (intervall: 17 till 51 kg). 88,9 % var svarta och 38,9 % var kvinnor. Median virusnivå i plasma var 55 400 (intervall 567–149 000) kopior per ml vid *baseline* och median för CD4⁺-cellantal var 432,5 x 10⁶ celler/l vid absolut *baseline* (intervall: 12–2 068 x 10⁶ celler/l).

Antalet patienter med < 50 HIV-1-RNA-kopior/ml i vecka 48 var 13/18 (72,2 %), medan 3/18 (16,7 %) patienter hade ≥ 50 HIV 1-RNA-kopior/ml i vecka 48. För två försökspersoner saknades uppgifter om virusnivå vid vecka 48 men de fortsatte med studien. Virusnivån för dessa två försökspersoner var < 50 kopior/ml efter vecka 48. Median ökning av CD4⁺ från *baseline* var 220 x 10⁶ celler/l (intervall -520 till 635 x 10⁶ celler/l) i vecka 48.

Virologiskt suppresserade pediatrika patienter 2 till under 12 år

Farmakokinetik, säkerhet, tolerans och effekt för rilpivirin i viktjusterade doser om 12,5, 15 och 25 mg, i kombination med en BR som valts av prövaren, utvärderades i TMC278HTX2002, en enarmad, öppen fas 2-studie med virologiskt suppresserade HIV-1-infekterade pediatrika patienter (2 till under 12 år) som vägde minst 10 kg. Alla deltagare fullföljde behandlingsperioden på 48 veckor.

De 26 försökspersonerna hade en medianålder på 9,9 år, 61,5 % var pojkar, 50 % var svarta, 26,9 % var asiatiska och 23,1 % var vita. Medianvikten vid *baseline* var 28,1 kg (intervall: 16 till 60 kg). Median virusnivå av HIV-1 i plasma vid *baseline* var odetekterbar (< 50 kopior/ml) hos 25 (96,2 %) försökspersoner och 1 (3,8 %) försöksperson hade en virusnivå i plasma på ≥ 50 kopior/ml (125 kopior/ml) vid *baseline*. Median för CD4⁺-cellantal var 881,5 x 10⁶ celler/l vid total *baseline* (intervall: 458 till 1 327 x 10⁶ celler/l).

Samtliga 26 försökspersoner som behandlades med rilpivirin (i kombination med BR) var virologiskt suppresserade (virusnivå i plasma < 50 kopior/ml) i vecka 48. Medianförändringen av antalet CD4⁺-celler från *baseline* var - 27,5 x 10⁶ celler/l (intervall: - 275 till 279 x 10⁶ celler/l) i vecka 48.

Graviditet

Rilpivirin i kombination med en bakgrundsregim utvärderades i en klinisk prövning med 19 gravida kvinnor under andra och tredje trimestern samt efter förlossningen. Farmakokinetiska data visade att den totala exponeringen (AUC) för rilpivirin, som en del av en antiretroviral regim, var ungefär 30 % lägre under graviditeten jämfört med efter förlossningen (6–12 veckor). Det virologiska svaret förblev i allmänhet detsamma under hela studien: av de 12 försökspersonerna som slutförde studien var 10 försökspersoner suppresserade i slutet av studien; hos de 2 andra försökspersonerna observerades en ökad virusnivå endast efter förlossningen och hos 1 försöksperson misstänktes det bero på suboptimal

följsamhet. Ingen överföring från mor till barn förekom hos något av de 10 barn som föddes av mödrar som slutförde prövningen och vars HIV-status var tillgänglig. Rilpivirin tolererades väl under graviditeten och efter förlossningen. Det gjordes inga nya fynd vad gäller säkerhet jämfört med den kända säkerhetsprofilen för rilpivirin hos HIV 1-infekterade vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för rilpivirin har utvärderats hos vuxna friska försökspersoner och hos antiretroviralt behandlingsnaiva och virologiskt suppresserade HIV-1-infekterade patienter ≥ 6 år och som väger ≥ 16 kg. Exponeringen för rilpivirin var i allmänhet lägre hos HIV-1-infekterade patienter än hos friska försökspersoner.

Absorption

Efter oral administrering uppnås maximal rilpivirinkoncentration i plasma vanligtvis inom 4-5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för EDURANT är okänd.

Effekt av mat på absorptionen

Exponeringen för rilpivirin var cirka 40 % lägre när EDURANT togs fastande jämfört med tillsammans med en måltid med normalt kaloriinnehåll (533 kcal) eller en måltid med högt fett och högt kaloriinnehåll (928 kcal). När EDURANT endast togs tillsammans med en proteinrik näringsdryck var exponeringen 50 % lägre än när det togs tillsammans med en måltid. EDURANT **måste tas tillsammans med en måltid** för att uppnå optimal absorption. Om EDURANT tas fastande eller endast med en näringsdryck kan det resultera i minskade plasmakoncentrationer av rilpivirin, vilket eventuellt kan minska den terapeutiska effekten av EDURANT (se avsnitt 4.2).

Distribution

Rilpivirin är till cirka 99,7 % bundet till plasmaproteiner *in vitro*, främst till albumin. Distributionen av rilpivirin till andra kompartment än plasma (t.ex. cerebrospinalvätska, genitalsekret) har inte utvärderats hos människor.

Metabolism

In vitro-experiment tyder på att rilpivirin främst genomgår oxidativ metabolism som medieras av cytokrom P450 (CYP) 3A-systemet.

Eliminering

Den terminala halveringstiden för eliminering av rilpivirin är cirka 45 timmar. Efter oral administrering av en singeldos ^{14}C -rilpivirin kunde i genomsnitt 85 % och 6,1 % av radioaktiviteten återfinnas i feces respektive urin. I feces svarade oförändrat rilpivirin för i genomsnitt 25 % av den administrerade dosen. Endast spår av oförändrat rilpivirin (< 1 % av dosen) kunde detekteras i urin.

Ytterligare information om särskilda populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för rilpivirin hos antiretroviralt behandlingsnaiva eller virologiskt suppresserade HIV-1-infekterade pediatriska patienter från 6 år till under 18 år som vägde minst 16 kg och som fick den rekommenderade viktbaserade dosen av rilpivirin, var jämförbar med eller högre (dvs. AUC är 39 % högre, baserat på farmakokinetisk modellering) än den hos behandlingsnaiva HIV-1-infekterade vuxna patienter.

Farmakokinetiken för rilpivirin hos barn under 6 år eller som väger mindre än 16 kg har inte formellt utvärderats hos patienter.

Äldre

Populationsfarmakokinetisk analys av HIV-infekterade patienter visade att farmakokinetiken för rilpivirin inte skiljer sig över det åldersintervall (18 till 78 år) som utvärderats, med endast 3 försökspersoner i åldern 65 år och äldre. Ingen dosjustering av EDURANT behövs hos äldre patienter. EDURANT ska användas med försiktighet till denna population (se avsnitt 4.2).

Kön

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för rilpivirin har iakttagits mellan män och kvinnor.

Etniskt ursprung

Populationsfarmakokinetisk analys av rilpivirin hos HIV-infekterade patienter tyder på att etniskt ursprung inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för rilpivirin.

Nedsatt leverfunktion

Rilpivirin metaboliseras och elimineras främst av levern. I en studie som jämförde 8 patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) med 8 matchade kontroller samt 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) med 8 matchade kontroller var den multipla dosexponeringen för rilpivirin 47 % högre hos patienterna med lindrigt nedsatt leverfunktion och 5 % högre hos patienterna med måttligt nedsatt leverfunktion. Det kan dock inte uteslutas att exponeringen av den farmakologiskt aktiva, obundna, rilpivirin är väsentligt förhöjd vid måttligt nedsatt leverfunktion.

Ingen dosjustering föreslås men försiktighet tillråds hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. EDURANT har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). EDURANT rekommenderas därför inte till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Saminfektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

Populationsfarmakokinetisk analys tydde på att saminfektion med hepatit B- och/eller C-virus inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för rilpivirin.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för rilpivirin har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Eliminering av rilpivirin i njurarna är försumbar. Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadium ska EDURANT användas med försiktighet, eftersom plasmakoncentrationer kan vara förhöjda till följd av förändrad absorption, distribution och/eller metabolism av läkemedlet sekundärt till njurdysfunktion. Till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadium ska kombinationen med EDURANT och en kraftig CYP3A-hämmare endast användas om fördelarna uppväger riskerna. Eftersom rilpivirin i hög grad är bundet till plasmaproteiner är det inte troligt att det i någon betydande grad avlägsnas genom hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt 4.2).

Graviditet och efter förlossningen

Exponeringen för totalt rilpivirin efter intag av 25 mg rilpivirin en gång dagligen, som en del av en antiretroviral regim, var lägre under graviditet (ungefär lika för 2:a och 3:e trimestern) jämfört med efter förlossningen (se tabell 7). Minskningen av de farmakokinetiska parametrarna för obundet (dvs. aktivt) rilpivirin under graviditeten jämfört med efter förlossningen var mindre uttalad än för totalt rilpivirin.

Hos kvinnor som fick 25 mg rilpivirin en gång dagligen under graviditetens 2:a trimester var de genomsnittliga intraindividuell värdena för C_{max} , AUC_{24h} och C_{min} för totalt rilpivirin 21 %, 29 % respektive 35 % lägre jämfört med efter förlossningen, och under graviditetens 3:e trimester var värdena för C_{max} , AUC_{24h} och C_{min} 20 %, 31 % respektive 42 % lägre jämfört med efter förlossningen.

Tabell 7: Farmakokinetiska resultat för totalt rilpivirin efter administrering av 25 mg rilpivirin en gång dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens 2:a trimester, graviditetens 3:e trimester och efter förlossningen

Farmakokinetik för totalt rilpivirin (medelvärde $\pm$ SD, $t_{\max}$: median [intervall])	Efter förlossningen (6–12 veckor) (n = 11)	Graviditetens 2:a trimester (n = 15)	Graviditetens 3:e trimester (n = 13)
$C_{\min}$, ng/ml	84,0 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
$C_{\max}$, ng/ml	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 47,5
$t_{\max}$, h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC _{24h} , ng.h/ml	2714 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepad dostoxicitet

Levertoxicitet i samband med leverenzyminduktion iaktogs hos gnagare. Hos hundar noterades kolestasliknande effekter.

Reproduktionstoxikologiska studier

Djurstudier har inte visat något bevis för relevant embryo- eller fostertoxicitet eller någon effekt på reproduktionsfunktionen. Det förekom ingen teratogenicitet med rilpivirin hos råttor och kaniner. Exponeringarna (baserat på AUC) vid NOAEL (No Observed Adverse Effects Level) för embryo/foster hos råttor respektive kaniner var 15 och 70 gånger högre än exponeringen hos människa (från 12 år och uppåt och som väger mer än 32 kg) vid den rekommenderade dosen på 25 mg en gång dagligen.

Karcinogenes och mutagenes

Rilpivirin utvärderades för karcinogen potential genom oral administrering via sondmatning till möss och råttor i upp till 104 veckor. Vid de lägsta testade doserna i karcinogenicitetsstudierna var de systemiska exponeringarna (baserat på AUC) för rilpivirin mer än 12-faldiga (möss) och mer än 1,4-faldiga (råttor) i förhållande till den förväntade exponeringen hos människor vid en dos på 25 mg en gång dagligen. Hos råttor förekom inga läkemedelsrelaterade neoplasmer. Hos möss var rilpivirin positivt för hepatocellulära neoplasmer hos både hanar och honor. De iakttagna hepatocellulära fynden hos möss kan vara specifika för gnagare.

Rilpivirin har testat negativt i frånvaro och närvaro av ett metaboliskt aktiveringssystem i *in vitro* Ames omvända mutationstest och *in vitro* muslymfomtest för klastogenicitet. Rilpivirin inducerade inte kromosomskada i *in vivo* mikronukleustest på möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Povidon K30 (E1201)
Polysorbat 20
Silicifierad mikrokristallin cellulosa (E460)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettfilmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos 2910 6 mPa.s (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3000
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

75 ml HDPE-burk (högdensitetspolyetylen) med barnskyddande PP-lock (polypropylen) och induktionsförsegling. Varje kartong innehåller en burk med 30 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/736/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 november 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 22 juli 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.