

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELFORM

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 indicerat för behandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) hos antiretroviralt behandlingsnaiva patienter 12 år och äldre med en virusnivå på $\leq 100\,000$ HIV-1 RNA-kopior/ml.

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 är en 25 mg-tablett en gång dagligen. EDURANT **måste tas tillsammans med måltid** (se avsnitt 5.2).

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 kraftigt 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 medelvärdet 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 i åldern < 12 år har ännu 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

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

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 förknippas med rilpivirinresistens som presenteras i avsnitt 5.1 är endast avsedd som en vägledning för användning av EDURANT till den behandlingsnaiva populationen.

I den poolade effektanalysen från fas III-prövningarna 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 (12 till under 18 år) i studie C213 var i allmänhet i linje med dessa data (mer information finns i avsnitt 5.1).

Endast ungdomar 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 resistenstestning vägleda användningen av rilpivirin (se avsnitt 5.1).

Hjärta-kärl

Vid supratherapeutiska doser (75 och 300 mg en gång dagligen) har rilpivirin förknippats 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 förknippas 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) 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, förknippats 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 en dos om 25 mg en gång dagligen har någon kliniskt relevant effekt på exponeringen av läkemedel som metaboliseras av CYP-enzymerna.

Rilpivirin hämmar P-glykoprotein *in vitro* (IC₅₀ 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 IC₅₀ < 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 bara 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-fumarat* [#] 300 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 % (hämmning av CYP3A-enzym)	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 % (hämmning av CYP3A-enzym)	
Övriga bostrade PI (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ej studerat.	
<i>HIV PI – utan samtidig administrering av lågdos ritonavir</i>		
Obostrade PI (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ej studerat. Ökad exponering av rilpivirin förväntas. (hämmning av CYP3A-enzym)	Ingen dosjustering behövs.
<i>CCR5-antagonister</i>		
Maravirok	Ej studerat. Ingen kliniskt relevant läkemedelsinteraktion förväntas.	Ingen dosjustering behövs.
<i>HIV Integrashämmare</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9 % raltegravir C _{min} ↑ 27 % raltegravir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Ingen dosjustering behövs.
Övriga antiviralmedel		
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 % (hämmning av CYP3A-enzymen)	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. (hämmning av CYP3A-enzymen)	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-enzymen)	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 samtidiga administreringen med rifabutin avslutas bör rilpivirin-dosen minska 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-enzymen)	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-enzymen)	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-enzymen)	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-enzym)	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. (hämmning 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

Det finns begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av rilpivirin i gravida kvinnor (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). Lägre exponeringar för rilpivirin har observerats under graviditet och därför bör virusnivån övervakas noggrant.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av EDURANT under graviditet.

Amning

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

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 III-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 buksmärtor (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 (poolade data från analys i vecka 96 av fas III-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 totalt kolesterol (fastande) förhöjt LDL-kolesterol (fastande)
	vanliga	minskad aptit förhöjda triglycerider (fastande)
Psykiska störningar	mycket vanliga	sömlöshet
	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 III-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) 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)

Säkerhetsbedömningen är baserad på 48 veckors-analysen i den enarmade, öppna fas II-studien TMC278-C213, 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 (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.

Säkerhet och effekt för rilpivirin hos barn i åldern < 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Övriga särskilda populationer

Patienter co-infekterade med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

Hos patienter co-infekterade med hepatit B- eller C-virus och som fick rilpivirin var incidensen av förhöjt leverenzym högre än hos patienter som fick rilpivirin och som inte var co-infekterade. Denna observation sågs även i efavirenzarmen. Den farmakokinetiska exponeringen för rilpivirin hos co-infekterade patienter var jämförbar med exponeringen hos patienter utan co-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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

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. Administrering av aktivt kol kan användas som hjälp att avlägsna icke absorberad aktiv substans. 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

Rilpivirinresistenta stammar utvaldes i cellodling från vildtyps-HIV-1 av olika ursprung och subtyper samt NNRTI-resistent HIV-1. De oftast iakttagna 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 poolade resistensanalysen från fas III-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 poolade 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.

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 laboriestammar med en resistensassocierad mutation i RT-positioner som förknippas 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 förknippades 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 ≤ 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 poolade resistensanalysen vid 96-veckor av fas III-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 förknippas 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 baselinekorrigerig 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

Behandlingsnaiva HIV-1-infekterade vuxna patienter

Evidensen för effekt av rilpivirin baseras på analyser av 96-veckorsdata från 2 randomiserade, dubbelblinda, aktivkontrollerade fas III-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 virusnivån vid screening. I THRIVE stratifierades randomiseringen efter virusnivån 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 poolade 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 (poolad analys)		
	Poolade data från prövningarna ECHO och THRIVE	
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682

Sjukdomskaraktäristik vid baseline		
Median plasma baseline HIV-1-RNA (intervall) log ₁₀ kopior/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Median baseline CD4+ cellantal (intervall) x 10 ⁶ celler/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Procentandel individer med: co-infektion med hepatit B-/C-virus	7,3 %	9,5 %
Procentandel patienter med följande bakgrundsregimer:		
tenofovirdisoproxilfumarat 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 poolade 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 (poolade data från analyserna vid vecka 48 (primär) och vecka 96; ITT-TLOVR*)						
	<i>Utfall av analysen i vecka 48</i>			<i>Utfall av analysen i vecka 96</i>		
	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)

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.

Predikerad 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 poolade 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 poolade 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 (poolade 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 regimerna 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 IIb-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 III-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.

Pediatrik population

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, en enarmad, öppen fas II-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.

Andelen försökspersoner med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml vid vecka 48 (TLOVR) var 72,2 % (26/36). Andelen som visade behandlingssvar var högre hos försökspersoner med en virusnivå på $\leq 100\ 000$ kopior/ml (78,6 %, 22/28) vid baseline jämfört med patienter som hade en virusnivå på $> 100\ 000$ kopior/ml (50,0 %, 4/8) vid baseline. Andelen med virologisk svikt var 22,2 % (8/36). Andelen med virologisk svikt var lägre hos försökspersoner med en virusnivå på $\leq 100\ 000$ kopior/ml (17,9 %, 5/28) jämfört med försökspersoner som hade en virusnivå på $> 100\ 000$ kopior/ml (37,5 %, 3/8) vid baseline. Resistensmutationer mot rilpivirin observerades hos 62,5 % (5/8) av försökspersonerna med virologisk svikt. Hos 4 av dessa 5 försökspersoner observerades även NRTI-resistens. En försöksperson avbröt behandlingen på grund av en biverkning och 1 försöksperson avbröt behandlingen av andra skäl än biverkningar eller virologisk svikt. Vid vecka 48 var den genomsnittliga ökningen av CD4+ cellantal från baseline $201,2 \times 10^6$ celler/l.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för rilpivirin för en eller flera subgrupper av den pediatrika populationen i behandlingen av Humant Immunbrist Virus (HIV-1)-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

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 HIV-1 infekterade patienter 12 år och äldre. 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 ¹⁴C-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

Pediatrik population (under 18 år)

Farmakokinetiken för rilpivirin i behandlingsnaiva HIV-1-infekterade ungdomar som fick EDURANT 25 mg en gång dagligen var jämförbar med den hos behandlingsnaiva HIV-infekterade vuxna som fick EDURANT 25 mg en gång dagligen. Kroppsvikten påverkade inte farmakokinetiken för rilpivirin hos barn i studie C213 (33 till 93 kg), i likhet med det som observerades hos vuxna.

Undersökningar pågår avseende farmakokinetiken för rilpivirin hos barn under 12 år.

Doseringsrekommendationer för barn under 12 år kan inte göras på grund av otillräckliga data (se avsnitt 4.2).

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).

Co-infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

Populationsfarmakokinetisk analys tydde på att co-infektion 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 6). 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 intraindividella 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 6: 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 ± 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 ± 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 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 vid NOAEL (No Observed Adverse Effects Level) för embryo/foster hos råttor respektive kaniner var 15 och 70 gånger högre än exponeringen hos människa 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 21-faldiga (möss) och 3-faldiga (råttor) i förhållande till de som iaktogs hos människor vid den rekommenderade dosen (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 iaktagna 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
Povidon K30
Polysorbat 20
Silicifierad mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat

Tablettfilmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos 2910 6 mPa.s
Titandioxid E171
Makrogol 3000
Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

75 ml HDPE-burk (högdensitetspolyetylen) med barnsäkert 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

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

EDURANT 25 mg filmdragerade tabletter
rilpivirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller rilpivirinhydroklorid motsvarande 25 mg rilpivirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/736/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

edurant 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EDURANT 25 mg filmdragerade tabletter
rilpivirin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller rilpivirinhydroklorid motsvarande 25 mg rilpivirin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/736/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

EDURANT 25 mg filmdragerade tabletter rilpivirin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad EDURANT är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar EDURANT
3. Hur du tar EDURANT
4. Eventuella biverkningar
5. Hur EDURANT ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad EDURANT är och vad det används för

EDURANT innehåller rilpivirin som används för behandling av infektion med humant immunbristvirus (HIV). Det tillhör en grupp HIV-läkemedel som kallas för icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (NNRTI). EDURANT fungerar genom att minska mängden HIV i din kropp.

EDURANT används i kombination med andra HIV-läkemedel för att behandla ungdomar och vuxna 12 år och äldre som är infekterade med HIV och som inte tidigare har behandlats med HIV-läkemedel.

Din läkare diskuterar med dig vilken läkemedelskombination som är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar EDURANT

Ta inte EDURANT om du är allergisk mot rilpivirin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Använd inte EDURANT i kombination med något av följande läkemedel eftersom de kan påverka det sätt på vilket EDURANT eller det andra läkemedlet verkar:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin (läkemedel för att behandla epilepsi och förebygga anfall)
- rifampicin, rifapentin (läkemedel för att behandla vissa bakterieinfektioner som t.ex. tuberkulos)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpumpshämmare som är läkemedel som förebygger och behandlar magsår, halsbränna eller refluxsjukdom)
- dexametason (en kortikosteroid som används vid många olika tillstånd som t.ex. inflammation och allergiska reaktioner) när det tas genom munnen eller injiceras, förutom när det ges som en engångsdos
- preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) (en örtmedicin som används vid depression).

Om du tar något av ovanstående, tala med din läkare om eventuella alternativ.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar EDURANT.

EDURANT är inte något botemedel mot HIV-infektion. Det är en del av en behandling som minskar mängden virus i blodet. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

EDURANT har endast använts av ett begränsat antal patienter i åldern 65 år eller äldre. Om du tillhör denna åldersgrupp ska du diskutera användningen av EDURANT med din läkare.

Berätta för läkaren om din situation

Kontrollera noga följande punkter och tala om för läkaren om någon av dem gäller dig.

- Tala om för läkaren om du har eller har haft **problem med din lever**, t.ex. hepatit B och/eller C, och/eller **problem med dina njurar**. Läkaren kan bedöma hur allvarlig din lever- eller njursjukdom är före ett beslut om du kan ta EDURANT.
- Tala omedelbart om för läkaren om du märker **symtom på infektion** (t.ex. feber, frossa och svettningar). Hos vissa patienter med framskriden HIV-infektion och tidigare opportunistisk infektion kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner förekomma en kort tid efter att HIV-behandlingen startats. Man tror att dessa symtom beror på en förbättring av kroppens immunsvär, vilket gör att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge tydliga symtom.
- Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.
- Tala om för läkaren om du tar några läkemedel som kan orsaka en livshotande oregelbunden hjärtrytm (Torsade de Pointes).

Barn

EDURANT ska inte användas av barn under 12 år eftersom det inte har studerats tillräckligt hos dessa patienter.

Andra läkemedel och EDURANT

Du måste ta EDURANT tillsammans med andra HIV-läkemedel. Din läkare talar om för dig vilka HIV-läkemedel som kan kombineras med EDURANT och ni bestämmer tillsammans vilken kombination som passar dina behov bäst. Följ läkarens anvisningar noga.

Vissa läkemedel kan påverka nivåerna av EDURANT i blodet när de tas samtidigt som EDURANT.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det rekommenderas att EDURANT inte kombineras med andra icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI-preparat) som t.ex. delavirdin, efavirenz, etravirin och nevirapin.

Effekterna av EDURANT eller andra läkemedel kan påverkas om du tar EDURANT tillsammans med något av följande läkemedel. Tala om för läkaren om du tar:

- rifabutin (ett läkemedel för att behandla vissa bakterieinfektioner). Om du tar detta läkemedel medan du tar EDURANT läs noga i avsnitt 3 "Anvisningar för korrekt användning till vuxna och ungdomar (12 till under 18 år)" hur du tar EDURANT
- klaritromycin, erytromycin (antibiotika)
- cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (H₂-receptorantagonister som används för att behandla sår i magen eller tarmen eller används för att lindra halsbränna till följd av syrareflux). Om du

- tar dessa läkemedel ska du noga läsa hur du tar dem i avsnitt 3 "Anvisningar för korrekt användning till vuxna och ungdomar (12 till under 18 år)"
- antacida (används för att behandla sjukdomar som beror på syran i magen, t.ex. aluminium-/magnesiumhydroxid, kalciumkarbonat). Om du tar dessa läkemedel ska du noga läsa hur du tar dem i avsnitt 3 "Anvisningar för korrekt användning till vuxna och ungdomar (12 till under 18 år)"
 - metadon (används vid behandling av opiatberoende)
 - dabigatranetexilat (antikoagulantia).

Graviditet och amning

Tala omedelbart om för läkaren om du är gravid eller om du planerar att bli gravid. Gravida kvinnor ska diskutera användningen av EDURANT med läkaren.

HIV-infekterade mödrar får inte amma, eftersom det finns en risk för att infektera barnet med HIV via bröstmjolk.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa patienter kan uppleva trötthet, yrsel eller sömnhet under behandlingen med EDURANT. Kör inte bil eller använd maskiner om du känner dig trött, yr eller sömrig när du tar EDURANT.

EDURANT innehåller laktos

Om din läkare har talat om för dig att du har intolerans mot vissa sockerarter ska du kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar EDURANT

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Anvisningar för korrekt användning till vuxna och ungdomar (12 till under 18 år)

Rekommenderad dos EDURANT är en tablett en gång dagligen.

EDURANT **måste tas tillsammans med en måltid**. Det är viktigt med en måltid för att få rätt nivåer av den aktiva substansen i kroppen. Enbart en näringsdryck (t.ex. en proteinrik dryck) ersätter inte en måltid.

Det finns fyra situationer som kräver speciell uppmärksamhet:

1. **Om du tar rifabutin** (ett läkemedel för att behandla vissa bakterieinfektioner), ta två tabletter EDURANT en gång dagligen. När du slutar ta rifabutin, ta en tablett EDURANT en gång dagligen. Tala med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
2. **Om du tar antacida** (ett läkemedel för behandling av sjukdomar som beror på syran i magen, t.ex. aluminium-/magnesiumhydroxid, kalciumkarbonat). Ta antacida antingen minst 2 timmar före eller minst 4 timmar efter EDURANT (se avsnitt 2 "**Andra läkemedel och EDURANT**").
3. **Om du tar en H₂-receptorantagonist** (läkemedel som används för att behandla sår i magen eller tarmen eller används för att lindra halsbränna till följd av syrareflux (t.ex. cimetidin, famotidin, nizatidin eller ranitidin). Ta H₂-receptorantagonisten minst 12 timmar före eller minst 4 timmar efter EDURANT (se avsnitt 2 "**Andra läkemedel och EDURANT**"). H₂-receptorantagonister ska inte tas två gånger dagligen. Tala med läkaren om ett alternativt schema.
4. Om du tar didanosin (ett läkemedel för behandling av HIV-infektion) krävs ingen dosjustering. Didanosin ska tas på fastande mage minst två timmar före eller minst fyra timmar efter EDURANT (som måste tas i samband med måltid).

Ta av det barnskyddande locket



Burken har ett barnskyddande lock. Det öppnas genom att skruvlocket trycks ned samtidigt som det vrids moturs.

Om du har tagit för stor mängd av EDURANT

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart. Vid en överdos kan du uppleva huvudvärk, illamående, yrsel och/eller onormala drömmar.

Om du har glömt att ta EDURANT

Om du märker det **inom 12 timmar efter den tid då du vanligtvis tar EDURANT** ska du ta tablettens så snart som möjligt. EDURANT-tabletten måste tas tillsammans med en måltid. Ta sedan nästa dos som vanligt. Om du märker det **efter mer än 12 timmar** ska du hoppa över den dosen och ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du kräks mindre än 4 timmar efter att ha tagit EDURANT ska du ta en ny tablett tillsammans med en måltid. Om du kräks mer än 4 timmar efter att ha tagit EDURANT behöver du inte ta någon ny tablett förrän din nästa tablett enligt det vanliga schemat.

Kontakta din läkare om du är osäker på vad du ska göra om du glömmet en dos eller kräks.

Sluta inte ta EDURANT

HIV-behandling botar inte HIV-infektion! Sluta inte ta EDURANT utan att tala med din läkare först. Även om du känner dig bättre ska du inte sluta ta EDURANT eller dina andra HIV-läkemedel. Om du gör det ökar risken för att viruset ska utveckla resistens. Tala med läkare först.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga:

- huvudvärk
- illamående
- svårighet att somna (sömlöshet)
- yrsel
- förändringar av ett av dina rutinmässiga leverprover (transaminaser)
- förhöjt kolesterol och/eller pankreasamylas i blodet

Vanliga:

- onormala drömmar
- utslag
- buksmärta
- depression
- trötthet
- kräkningar
- sömnlighet
- minskad aptit
- sömnstörningar
- obehagskänsla i magen
- sänkt stämningsläge
- muntorrhet

- lågt antal vita blodkroppar och/eller blodplättar, sänkt hemoglobin i blodet, förhöjning av triglycerider, lipas och/eller bilirubin i blodet

Mindre vanliga:

- tecken eller symptom på inflammation eller infektion, till exempel feber, frossa, svettningar (immunreaktiveringssyndrom)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur EDURANT ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rilpivirin i form av rilpivirinhydroklorid. En tablett EDURANT innehåller rilpivirinhydroklorid motsvarande 25 mg rilpivirin.
- Övriga innehållsämnen i den filmdragerade tabletkärnan är laktosmonohydrat, kroskarmellosnatrium, povidon K30, polysorbat 20, silicifierad mikrokrystallin cellulosa och magnesiumstearat. Filmdrageringen innehåller laktosmonohydrat, hypromellos 2910 6 mPa.s, titandioxid E171, makrogol 3000 och triacetin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vit till benvit, filmdragerad, rund, bikonvex tablett märkt "TMC" på den ena sidan och "25" på den andra sidan.

En burk med barnskyddande lock innehåller 30 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

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