

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

EDURANT 25 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur rilpivirin hýdróklóríð sem samsvarar 25 mg af rilpivirini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 56 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Hvít eða beinhvít, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla sem er 6,4 mm í þvermál, „TMC“ er ígreypit í aðra hliðina og „25“ í hina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

EDURANT, samhliða öðrum andretróveirulyfjum, er ætlað til meðferðar við alnæmisveirusýkingu af tegund 1 (HIV-1) hjá sjúklingum 12 ára og eldri sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð með veirufjölda ≤ 100.000 HIV-1 RNA eintök/ml.

Taka skal mið af niðurstöðum rannsókna á arfgerðarónæmi við notkun EDURANT (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðferð við HIV sýkingum.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af EDURANT er ein 25 mg tafla tekin einu sinni á sólarhring. EDURANT **verður að taka með mat** (sjá kafla 5.2).

Aðlögun skammts

Hjá sjúklingum sem fá rifabutin samtímis, þarf að auka EDURANT skammtinn í 50 mg (tvær 25 mg töflur) tekið einu sinni á sólarhring. Þegar hætt er að nota rifabutin samhliða, skal minnka EDURANT skammtinn í 25 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.5).

Skammtur gleymist/sleppt

Ef sjúklingur hefur sleppt skammti af EDURANT og ekki eru liðnar 12 klst. frá þeim tíma sem hann tekur lyfið venjulega, verður sjúklingurinn að taka lyfið með máltíð eins fljótt og hann getur og síðan halda venjulegri skammtaáætlun. Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan sjúklingurinn hefði átt að taka skammtinn sem hann sleppti, á sjúklingurinn að sleppa þeim skammti en taka næsta skammt á venjulegum tíma samkvæmt áætlun.

Ef sjúklingur kastar upp innan 4 klst. frá því hann tekur lyfið, á hann að taka aðra EDURANT töflu með máltíð. Ef sjúklingur kastar upp eftir að 4 klst. eru liðnar frá því hann tók lyfið þarf hann ekki að taka annan skammt af EDURANT fyrr en kemur að næsta skammti samkvæmt venjulegri áætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun EDURANT hjá sjúklingum > 65 ára. Ekki þarf að aðlaga EDURANT skammt hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við notkun EDURANT hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

EDURANT hefur aðallega verið rannsakað hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á aðlögun rílpivirins skammta hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun rílpivirins hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi ætti einungis að veita samsetta meðferð með rílpivirini og öflugum CYP3A hemli (t.d. ritonavir-örvuðum HIV-próteasahemli) ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan (sjá kafla 5.2).

Meðferð með rílpivirini leiddi til snemmkominnar, lítillgrar aukningar á meðal kreatínínþéttni í sermi, sem hélst stöðug og er ekki álitin klínískt mikilvæg (sjá kafla 4.8).

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun EDURANT hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor A eða B). Ekki er þörf á aðlögun EDURANT skammta hjá sjúklingum með vægt til miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. EDURANT skal nota með varúð hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. EDURANT hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor C). Þess vegna er ekki mælt með notkun EDURANT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun EDURANT hjá börnum < 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Meðganga

Á meðgöngu sást minni útsetning fyrir rílpivirini, þess vegna skal fylgjast náið með veirufjölda. Íhuga má sem annan kost að skipta í aðra andretróveirumeðferð (sjá kafla 4.4, 4.6, 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

EDURANT verður að taka inn einu sinni á sólarhring **með máltíð** (sjá kafla 5.2). Mælt er með því að filmuhúðaða taflan sé gleypt í heilu lagi með vatni án þess að hún sé tuggin eða mulin.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

EDURANT má ekki nota samhliða eftirfarandi lyfjum þar sem plasmabéttni rílpivirins getur minnkað verulega (vegna örvunar CYP3A ensíma eða hækkunar pH í maga), sem getur dregið úr árangri meðferðar með EDURANT (sjá kafla 4.5):

- flogaveikilyfin carbamazepin, oxcarbazepin, fenobarbital, fenytoin
- lyf gegn mycobakteríum, rifampicin, rifapentin
- prótónupumpuhemlar, eins og omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- sykurbarbakterinn dexamethason til almennrar notkunar, nema meðferð með einum skammti.
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Veirufraeðilegur meðferðarbrestur og myndun ónæmis

Verkun EDURANT hefur ekki verið metin hjá sjúklingum sem hafa orðið fyrir meðferðarbresti þegar þeir hafa verið á meðferð með öðru andretróveirulyfi. Upptalningin í kafla 5.1 á stökkbreytingum sem tengjast rilpivirinónæmi eru aðeins leiðbeinandi fyrir notkun EDURANT hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður.

Í heildargreiningu á niðurstöðum úr III. stigs rannsóknum hjá fullorðnum á verkun í 96 vikur voru sjúklingar á meðferð með rilpivirini með veirufjölda > 100.000 HIV-1 RNA eintök/ml við upphaf meðferðar í meiri hættu á meðferðarbresti (18,2% með rilpivirin á móti 7,9% með efavirenz) en sjúklingar með veirufjölda ≤ 100.000 HIV-1 RNA eintök/ml (5,7% með rilpivirin á móti 3,6% með efavirenz). Aukin hætta á meðferðarbresti hjá sjúklingum í rilpivirin arminum kom fram á fyrstu 48 vikum rannsókna (sjá kafla 5.1). Sjúklingar með veirufjölda > 100.000 HIV-1 RNA eintök/ml við upphaf meðferðar, sem urðu fyrir meðferðarbresti, höfðu hærri tíðni myndunar ónæmis fyrir lyfjum af flokki bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (NNRTI), meðan á meðferð stóð. Fleiri af þeim sjúklingum sem urðu fyrir meðferðarbresti á rilpivirini en þeim sem urðu fyrir meðferðarbresti á efavirenzi mynduðu ónæmi í tengslum við lamivudin/emtricitabin (sjá kafla 5.1).

Niðurstöður hjá unglingum (12 til yngri en 18 ára) í rannsókn TMC278-C213 voru almennt í samræmi við þessar niðurstöður (sjá nánar í kafla 5.1).

Aðeins skal meðhöndla þá unglunga með rilpivirini sem álitnir eru líklegir til að sýna góða meðferðarheldni við andretróveirumeðferð þar sem lakari meðferðarheldni getur leitt til þróunar ónæmis og taps á meðferðarmöguleikum í framtíðinni.

Eins og við á um önnur andretróveirulyf, á að nota ónæmismælingar til leiðbeiningar við notkun rilpivirins (sjá kafla 5.1).

Hjarta

Þegar gefnir eru skammtar sem eru stærri en meðferðarskammtar (75 mg og 300 mg einu sinni á sólarhring) hefur lenging á QTc bili á hjartalínuriti komið fram í tengslum við notkun rilpivirins (sjá kafla 4.5, 4.8 og 5.2.). Í ráðlögðum skammti, 25 mg einu sinni á sólarhring, hefur EDURANT ekki áhrif á QTc, sem skipta máli klínískt. Gæta skal varúðar þegar EDURANT er notað samhliða lyfjum sem fylgir hætta á Torsade de Pointes.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum einstaklingum, með verulega ónæmisbilun við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar, getur komið fram bólgusvörun við tækifærissýkingavöldum eða einkennalausum leifum þeirra sem getur valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Venjulega hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð var hafin. Alvarleg dæmi um þetta eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð ef þörf krefur.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.8).

Meðganga

Edurant skal aðeins nota á meðgöngu ef mögulegur ávinningur réttlætir mögulega áhættu. Minni útsetning fyrir rilpivirini sást þegar rilpivirin 25 mg einu sinni á sólarhring var tekið á meðgöngu. Í III. stigs rannsóknum hefur minni útsetning fyrir rilpivirini, svipuð og sást á meðgöngu, verið tengd

við aukna hættu á veirufræðilegum bresti, þess vegna skal fylgjast náið með veirufjölda (sjá kafla 4.6, 5.1 og 5.2). Íhuga má sem annan kost að skipta í aðra andretróveirumeðferð.

Mikilvægar upplýsingar um ákveðin innihaldsefni EDURANT

EDURANT inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem hafa áhrif á útsetningu fyrir rilpivirini

Rilpivirinn umbrotar aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP)3A. Lyf sem örva eða hamlar CYP3A geta því haft áhrif á úthreinsun rilpivirins (sjá kafla 5.2). Komið hefur í ljós að samhliða gjöf rilpivirins og lyfja sem örva CYP3A lækkar plasmabéttni rilpivirins sem getur dregið úr áhrifum meðferðar með rilpivirini.

Komið hefur í ljós að samhliða gjöf rilpivirins og lyfja sem hamlar CYP3A hækkar plasmabéttni rilpivirins.

Samhliða gjöf rilpivirins og lyfja sem hækka pH í maga getur lækkað plasmabéttni rilpivirins sem getur mögulega dregið úr áhrifum meðferðar með EDURANT.

Lyf sem notkun rilpivirins hefur áhrif á

Rilpivirinn í skammtinum 25 mg einu sinni á sólarhring er ekki líklegt til að hafa mikilvæg klínísk áhrif á útsetningu fyrir lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP ensíma.

Rilpivirinn hamlar P-glýkópróteini *in vitro* (IC₅₀ er 9,2 µM). Í klínískri rannsókn hafði rilpivirinn ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf digoxins. Hins vegar er ekki hægt að útiloka alveg að rilpivirinn geti aukið útsetninguna fyrir öðrum lyfjum sem eru flutt með P-glýkópróteini, sem eru næmari fyrir hömlun á P-glýkópróteini í meltingarvegi, t.d. dabigatran etexilat.

Rilpivirinn er hemill *in vitro* fyrir flutningspróteinið MATE-2K með IC₅₀ frá < 2,7 nM. Klínískar vísbendingar varðandi þetta eru ekki þekktar eins og er.

Staðfestar og fræðilegar milliverkanir við valin andretróveirulyf og ákveðin önnur lyf sem ekki eru andretróveirulyf eru taldar upp í töflu 1.

Milliverkanatafla

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar á fullorðnum.

Milliverkanir milli rilpivirins og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 1 (hækkun er sýnd sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“, á ekki við sem „NA“, öryggisbil sem „CI“).

Tafla 1: MILLIVERKANIR OG RÁÐLEGGINGAR UM SKAMMTA MEÐ ÖÐRUM LYFJUM		
Lyf eftir verkunarsviði	Milliverkun Margfeldismeðaltalsbreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða meðferð
LYF VIÐ SÝKINGUM		
Andretróveirulyf		
<i>HIV Núkleósíð bakritahemlar (NRTI)/núkleótíð bakritahemlar (N[t]RTI)</i>		
Didanosin*# 400 mg einu sinni á sólarhring	didanosin AUC ↑ 12% didanosin C _{min} NA didanosin C _{max} ↔ rilpivirinn AUC ↔ rilpivirinn C _{min} ↔ rilpivirinn C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta. Didanosin á að gefa að minnsta kosti tveimur klst. fyrir eða að minnsta kosti fjórum klst. eftir gjöf rilpivirins.
Tenofovir disoproxil *# 245 mg einu sinni á sólarhring	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirinn AUC ↔ rilpivirinn C _{min} ↔ rilpivirinn C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.

Aðrir nukleósíð bakritahemlar (abacavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin)	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli þessara lyfja.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
<i>HIV Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (NNRTI)</i>		
Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Ekki rannsakað.	Ekki er mælt með notkun rilpivirins samhliða öðrum bakritahemlum sem ekki eru nukleósíð.
<i>HIV Próteasahemlar – með samhliða gjöf lítills skammts af ritonaviri</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg einu sinni á sólarhring	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% (hömlun CYP3A ensíma)	Notkun rilpivirins samhliða ritonavir-örvuðum próteasahemlum veldur hærri plasmabéttni rilpivirins en ekki er þörf á aðlögun skammta.
Lopinavir/ritonavir (hylki, mjúk)*# 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52% rilpivirin C _{min} ↑ 74% rilpivirin C _{max} ↑ 29% (hömlun CYP3A ensíma)	
Aðrir örvaðir (boosted) próteasahemlar (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ekki rannsakað.	
<i>HIV Próteasahemlar – án samhliða gjafar lítills skammts af ritonaviri</i>		
Próteasahemlar sem ekki eru örvaðir (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ekki rannsakað. Búist er við aukinni útsetningu fyrir rilpivirini. (hömlun CYP3A ensíma)	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
<i>CCR5 blokkar</i>		
Maraviroc	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli lyfjanna.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
<i>HIV Hemlar á flutning við samþættingu strengja (Integrase Strand Transfer Inhibitors)</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C _{min} ↑ 27% raltegravir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
ÖNNUR VEIRULYF		
Ribavirin	Ekki rannsakað. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli lyfjanna.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25% rilpivirin C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.

ÖNNUR LYF		
FLOGAVEIKILYF		
Carbamazepin Oxcarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Ekki rannsakað. Búist er við marktækri lækkun á plasmabéttni rilpivirins. (örvun CYP3A ensíma)	Rilpivirin má ekki nota samhliða þessum flogaveikilyfjum, þar sem samhliða gjöf getur dregið úr verkun rilpivirins (sjá kafla 4.3).
AZÓL SVEPPALYF		
Ketoconazol* [#] 400 mg einu sinni á sólarhring	ketoconazol AUC ↓ 24% ketoconazol C _{min} ↓ 66% ketoconazol C _{max} ↔ (örvun CYP3A vegna notkunar stórs rilpivirins skammts í rannsókninni) rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C _{min} ↑ 76% rilpivirin C _{max} ↑ 30% (hömlun CYP3A ensíma)	Þegar gefinn er ráðlagður skammtur, 25 mg einu sinni á sólarhring, er ekki þörf á aðlögun skammta þegar rilpivirin er gefið samhliða ketoconazoli.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Ekki rannsakað. Notkun EDURANT samhliða azól sveppalyfjum getur valdið hækkun á plasmabéttni rilpivirins. (hömlun CYP3A ensíma)	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
LYF VIÐ MYCOBAKTERÍUM		
Rifabutin* 300 mg einu sinni á sólarhring [†] 300 mg einu sinni á sólarhring (+ 25 mg af rilpivirini einu sinni á sólarhring) 300 mg einu sinni á sólarhring (+ 50 mg af rilpivirini einu sinni á sólarhring)	rifabutin AUC ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin AUC ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C _{min} ↔ 25- <i>O</i> -desacetyl-rifabutin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 42% rilpivirin C _{min} ↓ 48% rilpivirin C _{max} ↓ 31% rilpivirin AUC ↑ 16%* rilpivirin C _{min} ↔ * rilpivirin C _{max} ↑ 43%* *Samanborið við 25 mg af rilpivirini eitt og sér einu sinni á sólarhring (örvun CYP3A ensíma)	Meðan á samhliða gjöf rilpivirins og rifabutins stendur þarf að auka rilpivirin skammtinn úr 25 mg einu sinni á sólarhring í 50 mg einu sinni á sólarhring. Þegar samhliða gjöf með rifabutini er hætt, skal minnka rilpivirin skammtinn í 25 mg einu sinni á sólarhring.
Rifampicin* [#] 600 mg einu sinni á sólarhring	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% (örvun CYP3A ensíma)	Ekki má nota rilpivirin ásamt rifampicini, þar sem líklegt er að samhliða notkun dragi úr verkun rilpivirins (sjá kafla 4.3).
Rifapentin	Ekki rannsakað. Búist er við marktækri lækkun á plasmabéttni rilpivirins. (örvun CYP3A ensíma)	Ekki má nota rilpivirin ásamt rifapentini, þar sem líklegt er að samhliða notkun dragi úr verkun rilpivirins (sjá kafla 4.3).

SÝKLALYF ÚR FLOKKI MAKROLÍÐA		
Clarithromycin Erythromycin	Ekki rannsakað. Búist er við aukinni útsetningu fyrir rilpivirini. (hömlun CYP3A ensíma)	Þegar mögulegt er skal íhuga notkun annarra lyfja í staðinn, svo sem azithromycins.
SYKURBARKSTERAR		
Dexamethason (almenn notkun nema þegar aðeins er notaður einn skammtur)	Ekki rannsakað. Búist er við skammtaháðri lækkun á plasmáþéttni rilpivirins. (örvun CYP3A ensíma)	Ekki má nota rilpivirinn ásamt dexamethasoni til almennrar notkunar (nema sem stakan skammt), þar sem samhliða notkun getur dregið úr verkon rilpivirins (sjá kafla 4.3). Íhuga skal önnur lyf í staðinn, sérstaklega við langtímameðferð.
PRÓTÓNPUMPUHEMLAR		
Omeprazol*# 20 mg einu sinni á sólarhring	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C _{min} NA omeprazol C _{max} ↓ 14% rilpivirinn AUC ↓ 40% rilpivirinn C _{min} ↓ 33% rilpivirinn C _{max} ↓ 40% (minnkað frásog vegna pH hækkunar í maga)	Ekki má nota rilpivirinn ásamt prótónpumpuהלmlum, þar sem líklegt er að samhliða meðferð dragi úr verkon rilpivirins (sjá kafla 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Ekki rannsakað. Búist er við marktækri lækkun á plasmáþéttni rilpivirins. (minnkað frásog vegna pH hækkunar í maga)	
H₂-VIÐTAKABLOKKAR		
Famotidin*# 40 mg stakur skammtur tekinn 12 klst. fyrir töku rilpivirins	rilpivirinn AUC ↓ 9% rilpivirinn C _{min} NA rilpivirinn C _{max} ↔	Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun rilpivirins samhliða H ₂ -viðtakablokka. Aðeins skal nota H ₂ -viðtakablokka sem hægt er að gefa einu sinni á sólarhring. Fylgja skal strangri skammtaáætlun þar sem H ₂ -viðtakablokki er tekinn að minnsta kosti 12 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir inntöku rilpivirins.
Famotidin*# 40 mg stakur skammtur 2 klst. fyrir töku rilpivirins	rilpivirinn AUC ↓ 76% rilpivirinn C _{min} NA rilpivirinn C _{max} ↓ 85% (minnkað frásog vegna pH hækkunar í maga)	
Famotidin*# 40 mg stakur skammtur tekinn 4 klst. eftir töku rilpivirins	rilpivirinn AUC ↑ 13% rilpivirinn C _{min} NA rilpivirinn C _{max} ↑ 21%	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Ekki rannsakað. (minnkað frásog vegna pH hækkunar í maga)	
SÝRUBINDANDI LYF		
Sýrubindandi lyf (t.d. ál-eða magnesíumhýdroxíð, kalsíumkarbónat)	Ekki rannsakað. Búist er við marktækri lækkun á plasmáþéttni rilpivirins. (minnkað frásog vegna pH hækkunar í maga)	Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun rilpivirins samhliða sýrubindandi lyfjum. Sýrubindandi lyf má annaðhvort gefa að minnsta kosti 2 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir inntöku rilpivirins.

VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF		
Methadon* 60-100 mg einu sinni á sólarhring, einstaklingsbundnir skammtar	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C _{min} ↓ 22% R(-) methadon C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * byggt á samanburði á eldri mælingum (historic controls)	Ekki er þörf á aðlögun skammta þegar methadon er gefið samhliða rilpivirini. Hins vegar er mælt með klínísku eftirliti, þar sem þörf getur verið á að aðlaga viðhaldsmeðferð með methadoni hjá sumum sjúklingum.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
SEGAVERNARLYF		
Dabigatran etexilat	Ekki rannsakað. Ekki er hægt að útiloka hættu á hækun á plasmabéttni dabigatrans. (hömlun á P-gp í görnum)	Gæta skal varúðar við samhliða meðferð rilpivirins og dabigatrans etexilats.
SYKURSÝKISLYF		
Metformin* 850 mg stakur skammtur	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ekki rannsakað. Búist er við marktækri lækkun á plasmabéttni rilpivirins. (örvun CYP3A ensíma)	Rilpivirin má ekki nota samhliða vöru sem inniheldur jóhannesarjurt, þar sem samhliða notkun getur dregið úr verkun rilpivirins (sjá kafla 4.3).
VERKJALYF		
Paracetamól*# 500 mg stakur skammtur	paracetamól AUC ↔ paracetamól C _{min} NA paracetamól C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26% rilpivirin C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
GETNAÐARVERNARLYF TIL INNTÖKU		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einu sinni á sólarhring Norethindron* 1 mg einu sinni á sólarhring	ethinylestradiol AUC ↔ ethinylestradiol C _{min} ↔ ethinylestradiol C _{max} ↑ 17% norethindron AUC ↔ norethindron C _{min} ↔ norethindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * byggt á samanburði á eldri mælingum (historic controls)	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
HMG CO-A REDÚKTASAHEMLAR		
Atorvastatin*# 40 mg einu sinni á sólarhring	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15% atorvastatin C _{max} ↑ 35% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9%	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
FOSFÓDÍASTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR		
Sildenafil*# 50 mg stakur skammtur	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.

Vardenafil Tadalafil	Ekki rannsakað.	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
-------------------------	-----------------	---------------------------------

- * Milliverkanir milli rilpivirins og lyfsins voru metnar í klínískri rannsókn. Allar aðrar milliverkanir sem sýndar eru eru áætlaðar.
- # Þessi rannsókn á milliverkunum var gerð með stærri skömmtum af rilpivirini en ráðlagðir eru, til að meta hámarksáhrif á lyfið sem gefið var samhliða. Ráðleggingar varðandi skammta eiga við um ráðlagðan skammt af rilpivirini, sem er 25 mg einu sinni á sólarhring.
- † Þessi rannsókn á milliverkunum var gerð með stærri skömmtum af rilpivirini en ráðlagðir eru.

Lyf sem lengja QT bilið

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um möguleikann á milliverkunum lyfhrifa milli rilpivirins og lyfja sem lengja QTc bilið á hjartalínuriti. Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum kom í ljós að skammtar af rilpivirini sem voru stærri en ráðlagður meðferðarskammtur (75 mg einu sinni á sólarhring og 300 mg einu sinni á sólarhring) lengdu QTc-bilið á hjartalínuriti (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar við notkun EDURANT þegar það er gefið samhliða lyfjum sem þekkt er að geta valdið Torsade de Pointes.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (300-1.000 þunganir) og þær benda til þess að rilpivirin valdi hvorki vansköpun né eiturvekunum á fóstur/nýbura (sjá kafla 4.4, 5.1 og 5.2). Á meðgöngu sást minni útsetning fyrir rilpivirini, þess vegna skal fylgjast náið með veirufjölda.

Dýrarannsóknir benda ekki til eiturvekana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Íhuga má notkun rilpivirins á meðgöngu ef nauðsyn krefur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort rilpivirin skilst úr í brjóstamjólk. Rilpivirin skilst út í mjólk hjá rottum. Vegna möguleika á aukaverkunum á brjóstmylking, ætti að gefa mæðrum fyrirumáli um að hafa ekki barn á brjósti þegar þær eru á meðferð með rilpivirini.

Til að koma í veg fyrir að HIV-smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um áhrif rilpivirins á frjósemi hjá mönnum. Engin klínískt mikilvæg áhrif á frjósemi hafa komið í ljós í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

EDURANT hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið greint frá þreytu, sundli og svefnhöfuga hjá sumum sjúklingum á meðferð með EDURANT og skal hafa það í huga þegar hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla er metin.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Meðan á klíniska þróunarferlinu stóð (1.368 sjúklinga eftir 96 vikur í III. stigs samanburðar-rannsóknunum TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE)) fengu 55,7% þátttakenda a.m.k. eina aukaverkun (sjá kafla 5.1). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá ($\geq 2\%$), sem voru í það minnsta í meðallagi miklar, voru þunglyndi (4,1%), höfuðverkur (3,5%), svefnleysi (3,5%),

útbrot (2,3%) og kviðverkir (2,0%). Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tengdust meðferð komu fram hjá 7 (1,0%) sjúklingum sem fengu rilpivirin. Meðaltími útsetningar hjá sjúklingum í rilpivirin arminum var 104,3 vikur og 104,1 vika í efavirenz arminum. Flestar aukaverkanir áttu sér stað á fyrstu 48 vikum meðferðarinnar.

Valdar óeðlilegar meðferðartengdar klínískar rannsóknarniðurstöður (3. stigs eða 4. stigs), sem voru álitnar aukaverkanir og greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með EDURANT, voru aukning á amýlasa frá briskirtli (3,8%), aukning á AST (2,3%), aukning á ALT (1,6%), aukning á LDL-kólesteróli (fastandi, 1,5%), fækkun hvíttra blóðkorna (1,2%), aukning á lípasa (0,9%), aukning á bilirúbíni (0,7%), aukning á þriglýseríðum (fastandi, 0,6%), lækkun blóðrauða (0,1%), fækkun blóðflagna (0,1%) og aukning á heildarkólesteróli (fastandi, 0,1%).

Samantekt á aukaverkunum í töflu

Í töflu 2 er samantekt á aukaverkunum, sem greint var frá hjá fullorðnum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með rilpivirini. Aukaverkunum er raðað upp eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint var frá hjá fullorðnum HIV-1 sýktum sjúklingum, sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, sem meðhöndlaðir voru með rilpivirini (heildarupplýsingar skv. greiningu eftir 96 vikur úr ECHO og THRIVE III. stigs rannsóknunum) N=686		
Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkanir (Rilpivirin + grunnmeðferð)
Blóð og eitlar	algengar	fækkun hvíttra blóðkorna lækkun blóðrauða fækkun blóðflagna
Ónæmiskerfi	sjaldgæfar	ónæmisendurvirkjunarheilkenni
Efnaskipti og næring	mjög algengar	aukning á heildarkólesteróli (fastandi) aukning á LDL-kólesteróli (fastandi)
	algengar	minnkuð matarlyst aukning á þriglýseríðum (fastandi)
Geðræn vandamál	mjög algengar	svefnleysi
	algengar	óeðlilegar draumfarir þunglyndi svefntruflanir dapurleiki
Taugakerfi	mjög algengar	höfuðverkur sundl
	algengar	svefnhöfgi
Meltingarfæri	mjög algengar	ógleði aukning á amýlasa frá briskirtli
	algengar	kviðverkur uppköst aukning á lípasa ópægindi í kvið munnþurrkur
Lifur og gall	mjög algengar	aukning á transamínasa
	algengar	aukning á bilirúbíni
Húð og undirhúð	algengar	útbrot
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	algengar	þreyta

N= fjöldi einstaklinga

Óeðlilegar rannsóknarniðurstöður

Í rilpivirin arminum, í greiningunni sem gerð var eftir 96 vikur í III. stigs ECHO og THRIVE rannsóknunum, var meðalbreyting á heildarkólesteróli (fastandi) frá grunnlínu 5 mg/dl, á HDL-kólesteróli (fastandi) 4 mg/dl, á LDL-kólesteróli (fastandi) 1 mg/dl, og á þriglýseríðum (fastandi) -7 mg/dl.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reactivation syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum, með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar, getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Börn (12 til yngri en 18 ára)

Öryggismatið er byggt á greiningu í viku 48 á einarma II. stigs opinni rannsókn, TMC278-C213, en í henni tóku þátt 36 HIV-1 sýktir unglingar, sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð og voru a.m.k. 32 kg að þyngd, sem fengu rilpivirin (25 mg einu sinni á sólarhring) í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.1). Miðgildi útsetningar hjá sjúklingum var 63,5 vikur. Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna aukaverkana. Engar nýjar aukaverkanir komu fram borið saman við þær sem komið hafa fram hjá fullorðnum.

Flestar aukaverkanir voru af 1. eða 2. stigi. Algengustu aukaverkanirnar (öll stig, meira eða jafnt og 10%) voru höfuðverkur (19,4%), þunglyndi (19,4%), svefnhöfgi (13,9%) og ógleði (11,1%). Ekki var greint frá 3.-4. stigs óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum fyrir AST/ALT eða 3.-4. stigs aukaverkunum vegna aukningar transamínasa.

Ekkert nýtt kom fram í greiningum á upplýsingum í 240. viku í rannsókn TMC278-C213 hjá unglingum sem olli áhyggjum vegna öryggis.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun rilpivirins hjá börnum < 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar sem eru einnig með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veirusýkingu.

Hjá sjúklingum sem voru einnig sýktir með lifrabólgu B eða lifrabólgu C veiru og voru á meðferð með rilpivirini var tíðni hækkunar á lifrarenímum hærra en hjá sjúklingum sem voru á meðferð með rilpivirini og voru ekki einnig með fyrnefndar sýkingar. Þetta kom jafnframt fram í efavirenz arminum. Útsetning vegna lyfjahvarfa rilpivirins, hjá sjúklingum með samhliða sýkingu, var sambærileg útsetningu hjá sjúklingum sem voru ekki með samhliða sýkingu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun EDURANT. Takmörkuð reynsla er af ofskömmun rilpivirins hjá mönnum. Einkenni ofskömmunar geta verið höfuðverkur, ógleði, sundl og/eða óeðlilegar draumfarir. Meðferð við ofskömmun rilpivirins felst í almennum ráðstöfunum til stuðnings, þ.m.t. eftirlit með lífsmörkum, hjartalínuriti (QT bil) og klínísku ástandi sjúklingsins. Frekari meðferð ætti að fara eftir klínísku ástandi eða samkvæmt ráðleggingum eitrunarmiðstöðvar á hverjum stað, ef hún er tiltæk. Þar sem rilpivirin er mikið plasmabundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja virka efnið, svo nokkru nemi, með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI), ATC-flokkur: J05AG05.

Verkunarháttur

Rilpivirin er diarylpyrimidin NNRTI á HIV-1. Virkni rilpivirins er miðlað af hömlun án samkeppni á HIV-1 bakrita. Rilpivirin hamlar ekki DNA pólýmerasa α , β og γ í frumum manna.

Veiruhemjandi virkni *in vitro*

Rilpivirin hafði veiruhemjandi virkni gegn rannsóknarstofustofnum af villigerðar HIV-1 í T-frumulínu með bráðri sýkingu, miðgildi EC₅₀ fyrir HIV-1/IIIB var 0,73 nM (0,27 ng/ml). Þó að veiruhemjandi virkni rilpivirins *in vitro* gegn HIV-2 hafi verið takmörkuð með EC₅₀ á bilinu 2.510 til 10.830 nM (920 til 3.970 ng/ml), er ekki mælt með notkun rilpivirins við HIV-2 sýkingum, þar sem klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir.

Rilpivirin hafði einnig veiruhemjandi virkni gegn fjölda veira HIV-1 af flokki M (undirtegundum A, B, C, D, F, G, H), gegn frumeinangruðu veirum með EC₅₀ gildi á bilinu 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml) og frumeinangruðu veirum af flokki O með EC₅₀ gildi á bilinu 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml).

Ónæmi

Í frumuræktun

Rilpivirin-ónæmir stofnar voru valdir í frumuræktun frá villigerðar HIV-1 af mismunandi uppruna og undirtegundum og jafnframt HIV-1 stofnar sem voru NNRTI ónæmir. Algengustu ónæmistengdu stökkbreytingarnar sem komu fram voru L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C og M230I.

Ónæmi fyrir rilpivirini var ákvarðað sem aukin margföldun (fold change (FC)) á EC₅₀ gildi yfir líffræðilegu mörkunum (biological cut off (BCO)) í greiningunni.

Hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður

Við greiningu á ónæmi var notuð víðari skilgreining á ófullnægjandi veirufræðilegri bælingu (virologic failure), en í upphaflegu greiningunni á verkun. Í heildargreiningu á ónæmi í 48. viku úr III. stigs rannsóknunum, voru fyrirbyggjandi upplýsingar um ónæmi hjá 62 (af í heild 72) sjúklingum í rilpivirin arminum, með ófullnægjandi veirufræðilega bælingu við grunnlínu og á þeim tímapunkti sem veirufræðileg virkni brást. Í þessari greiningu voru ónæmistengdu stökkbreytingarnar (RAMs) sem tengdust NNRTI ónæmi, sem komu fram í a.m.k. 2 tilvikum rilpivirin veirufræðilegs meðferðarrests: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. Í rannsóknunum kom fram að það hafði ekki áhrif á svörum að stökkbreytingarnar V90I og V189I væru til staðar við grunnlínu. Meðan á rilpivirin meðferð stóð var E138K tíðasta punktbreytingin (substitution), algengt var að það væri samhliða M184I punktbreytingunni. Í greiningu í 48. viku voru 31 af 62 þátttakendum, sem voru með rilpivirin veirufræðilegan meðferðarrest, með samhliða NNRTI og NRTI ónæmistengdar stökkbreytingar; 17 af þessum 31 höfðu bæði E138K og M184I. Algengustu stökkbreytingarnar voru þær sömu í greiningum í 48. viku og 96. viku.

Í heildargreiningu á ónæmi í 96. viku var tíðni ófullnægjandi veirufræðilegrar bælingar lægri í seinni 48 vikunum en í fyrstu 48 vikum meðferðar. Frá 48. viku til 96. viku komu 24 (3,5%) viðbótartilvik veirufræðilegs meðferðarrests í rilpivirin arminum og 14 (2,1%) í efavirenz arminum. Af þessum tilvikum veirufræðilegs meðferðarrests voru, 9 af 24 og 4 af 14 hjá þátttakendum með grunnveirufjölda < 100.000 eintök/ml, í hvoru tilviki fyrir sig.

Hjá unglíngum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður

Í greiningu á ónæmi í 240. viku í rannsókn TMC278-C213 komu fram ónæmistengdar stökkbreytingar (RAMs) vegna rílpívírins hjá 46,7% (7/15) þátttakenda með veirufraðilegan brest og arfgerðarupplýsingar eftir upphaf rannsóknar (post-baseline genotypic data). Allir þátttakendur með ónæmistengdar stökkbreytingar vegna rílpívírins höfðu einnig að minnsta kosti 1 NRTI ónæmistengda stökkbreytingu sem kom fram meðan á meðferð stóð á síðasta tímapunktinum eftir upphaf rannsóknar (post-baseline time point) með arfgerðarupplýsingum.

Miðað við allar þær *in vitro* og *in vivo* upplýsingar sem liggja fyrir um sjúklinga sem ekki hafa fengið meðferð áður gætu eftirfarandi ónæmistengdar stökkbreytingar hafi áhrif á virkni rílpívírins, þegar þær eru til staðar við grunnlínu: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, og M230L. Þessar ónæmistengdu rílpívírín stökkbreytingar ættu aðeins að vera leiðbeinandi við notkun EDURANT hjá einstaklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður. Upplýsingar um þessar ónæmistengdu stökkbreytingar eru *in vivo* upplýsingar, fengnar eingöngu frá einstaklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður og þær er því ekki hægt að nota til að segja fyrir um verkun rílpívírins hjá einstaklingum sem hafa orðið fyrir meðferðarbresti á meðferð með andretróveirulyfjum.

Eins og við á um önnur lyf ætti meðferð með EDURANT að miðast við næmispróf, þegar þau eru fyrir hendi.

Krossónæmi

Veira með stökkbreytingu á seti fyrir NNRTI

Í hópi 67 HIV-1 afrita rannsóknarstofustofna með eina ónæmistengda stökkbreytingu á bakritahemlastöðum, sem tengdist NNRTI ónæmi, þ.m.t. þær algengustu K103N og Y181C, hafði rílpívírín veiruhemjandi virkni gegn 64 (96%) þessara stofna. Þessar stöku ónæmistengdu stökkbreytingar sem tengdust ónæmi fyrir rílpívíríni voru: K101P, Y181I og Y181V. K103N punktbreytingin ein og sér leiddi ekki til minnkaðs næmis fyrir rílpívíríni, en þegar um bæði K103N og L100I var að ræða leiddi það til 7-faldrar minnkunar á næmi fyrir rílpívíríni.

Afrit veira sem voru einangraðar klínískt

Næmi fyrir rílpívíríni hélst ($FC \leq BCO$) gegn 62% of 4.786 HIV-1 afritum klínískt einangraðra stofna sem voru ónæmir fyrir efavirenzi og/eða nevirapíni.

HIV-1 sýktir fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður

Í heildargreiningu á ónæmi í 96. viku á III. stigs rannsóknunum (ECHO og THRIVE), sýndu 42 af 86 þátttakendum, sem voru með veirufraðilegan meðferðarbrest á rílpívírín meðferð, myndun ónæmis fyrir rílpívíríni (arfgerðargreining). Hjá þessum sjúklingum sást svipgerðarkrossónæmi fyrir öðrum NNRTI samanber eftirfarandi: etravírín 32/42, efavirenz 30/42 og nevirapín 16/42. Hjá sjúklingum með grunnveirufjölda ≤ 100.000 eintök/ml, sýndu 9 af 27 sjúklingum með veirufraðilegan meðferðarbrest á rílpívírín meðferð, myndun ónæmis fyrir rílpívíríni (arfgerðargreining) með eftirfarandi tíðni svipgerðarkrossónæmis: etravírín 4/9, efavirenz 3/9 og nevirapín 1/9.

Áhrif á hjartalínurit

Áhrif rílpívírins í ráðlögðum skammti, sem er 25 mg einu sinni á sólarhring, á QTcF-bil var metið í slembaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi (moxifloxacin 400 mg einu sinni á sólarhring) með víxlun hjá 60 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Gerðar voru 13 mælingar við jafnvægi á 24 klst. EDURANT, í ráðlögðum 25 mg skammti einu sinni á sólarhring, tengist ekki klínískt mikilvægri lengingu á QTc-bili.

Þegar gerð var rannsókn, hjá heilbrigðum einstaklingum á stærri skömmtum af rílpívíríni en ráðlagðir eru, þ.e. 75 mg einu sinni á sólarhring og 300 mg einu sinni á sólarhring, var hámarksmeðaltími í samræmi (95% efri mörk öryggisbils) við mismun á QTcF fyrir lyfleysu eftir leiðréttingu miðað við grunnlínu, annars vegar 10,7 (15,3) og hins vegar 23,3 (28,4) ms. Gjöf 75 mg skammts og 300 mg skammts af rílpívíríni einu sinni á sólarhring leiddi annars vegar til 2,6-falt og hins vegar til 6,7-falt

hærrí meðalhámarksþéttni (C_{max}) en kom fram við jafnvægi við gjöf ráðlags 25 mg skammts af rilpivirini einu sinni á sólarhring.

Verkun og öryggi

HIV-1 sýktir fullorðnir sjúklingar sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður

Sönnun fyrir verkun rilpivirins byggist á greiningum á upplýsingum um 96 vikna meðferð í tveimur slembuðum, tvíblindum III. stigs samanburðarrannsóknum með virku lyfi, TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE). Snið beggja rannsókna var eins að undanskilinni bakgrunnsmeðferð (background regimen (BR)). Í greiningu á verkun eftir 96 vikur var veirufræðilegt svörunarhlutfall [staðfestur ómælanlegur veirufjöldi (< 50 HIV-1 RNA eintök/ml)] metið hjá sjúklingum sem fengu 25 mg einu sinni á sólarhring af rilpivirini til viðbótar bakgrunnsmeðferð, samanborið við sjúklinga sem fengu efavirenz 600 mg einu sinni á sólarhring til viðbótar bakgrunnsmeðferð. Svipuð verkun rilpivirins kom fram í hvorri rannsókn fyrir sig, sem sýndi að það var jafngilt (non-inferiority) efavirenz.

Í rannsóknum voru teknir HIV-1 sýktir sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið andretróveirumeðferð, sem voru með HIV-1 RNA ≥ 5.000 eintök/ml í plasma og höfðu verið skimaðir fyrir næmi fyrir N(t)RTI og hvort til staðar væru sértækar NNRTI ónæmistengdar stökkbreytingar.

Bakgrunnsmeðferðin í ECHO var bundin við N(t)RTI, tenofovir disoproxil fumarat ásamt emtricitabini. Í THRIVE samanstóð bakgrunnsmeðferðin af tveimur N(t)RTI samkvæmt vali viðkomandi rannsakanda: tenofovir disoproxil fumarat ásamt emtricitabini eða zidovudini ásamt lamivudini eða abacaviri ásamt lamivudini. Við slembival í ECHO var raðað eftir veirufjölda við skimun. Við slembival í THRIVE var raðað eftir veirufjölda við skimun og bakgrunnsmeðferð með N(t)RTI.

Í greiningunni fólust upplýsingar um 690 sjúklinga í ECHO og 678 sjúklinga í THRIVE sem luku 96 vikna meðferð eða hættu fyrr.

Í heildargreiningu á ECHO og THRIVE, voru lýðfræðilegar breytur og eiginleikar við grunnlínu jafnaðir (balanced) milli rilpivirins armsins og efavirenz armsins. Tafla 3 sýnir sjúkdómsmynd sjúklinga í upphafi í rilpivirini og efavirenz örmunum.

Tafla 3: Sjúkdómsmynd hjá HIV-1 sýktum fullorðnum einstaklingum sem höfðu ekki áður fengið andretróveirumeðferð, í ECHO og THRIVE rannsóknum (heildargreining)	Heildarupplýsingar úr ECHO og THRIVE rannsóknum	
	Rilpivirin + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
Sjúkdómsmynd við grunnlínu		
Miðgildi HIV-1 RNA (spönn (range)) í plasma við grunnlínu, \log_{10} eintök/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Miðgildi CD4+ frumutalningar við grunnlínu (spönn (range)), $\times 10^6$ frumur/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)
Hlutfall sjúklinga sem jafnframt voru með: lifrabólgu B/C veirusýkingu	7,3%	9,5%
Hlutfall sjúklinga á eftirfarandi bakgrunnsmeðferð:		
tenofovir disoproxil fumarat ásamt emtricitabini	80,2%	80,1%
zidovudin ásamt lamivudini	14,7%	15,1%
abacaviri ásamt lamivudini	5,1%	4,8%

BR=background regimen=bakgrunnsmeðferð

Tafla 4 hér á eftir sýnir niðurstöður greiningar heildarupplýsinga í ECHO og THRIVE rannsóknum m.t.t. verkunar, í 48. viku og í 96. viku hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með rilpivirini og hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með efavirenz. Svörunartíðni (staðfestur ógreinanlegur veirufjöldi < 50 HIV-1 RNA eintök/ml) í 96. viku var sambærilegur milli rilpivirins armsins og efavirenz armsins. Tíðni veirufræðilegs meðferðarrests var hærrí í rilpivirini arminum en efavirenz arminum í 96. viku,

en hins vegar varð veirufræðilegur meðferðarrestur í flestum tilvikum á fyrstu 48 vikum meðferðar. Meðferð hafði oftar verið hætt vegna aukaverkana í efavirenz arminum eftir 96 vikur en í rilpivirin arminum. Í flestum þeirra tilvika hafði meðferð verið hætt á fyrstu 48 vikum meðferðar.

Tafla 4: Veirufræðilegar niðurstöður hjá fullorðnum sjúklingum í ECHO og THRIVE rannsóknunum (heildarupplýsingar í 48. viku (aðalgreining) og greining í 96. viku; ITT-TLOVR*)						
%	<i>Niðurstöður greiningar í 48. viku</i>			<i>Niðurstöður greiningar í 96. viku</i>		
	Rilpivirin + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Sýnilegur munur (95% CI)[±]	Rilpivirin + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Sýnilegur munur (95% CI)[±]
Svörun (staðfest < 50 HIV-1 RNA eintök/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)
Engin svörun						
Veirufræðilegur meðferðarrestur [†]						
Á heildina litið	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	Ekki metið	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	Ekki metið
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	Ekki metið	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	Ekki metið
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	Ekki metið	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	Ekki metið
Dauðsföll	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	Ekki metið	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	Ekki metið
Hættu vegna aukaverkana	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	Ekki metið	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	Ekki metið
Hættu af öðrum ástæðum en vegna aukaverkana [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	Ekki metið	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	Ekki metið
<i>Svörun eftir undirflokkum</i>						
<i>Eftir NRTI bakgrunnsmeðferð</i>						
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)
Zidovudine/lamivudin	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
Abacavir/lamivudin	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
<i>Eftir veiruffjölda í upphafi (eintök/ml)</i>						
≤ 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)
<i>Eftir CD4 fjölda í upphafi (x 10⁶ frumur/l)</i>						
< 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=background regimen=bakgrunnsmeðferð; CI=öryggisbil; N=fjöldi sjúklinga í meðferðarhópi.

* Tími þar til veirufraðileg svörun hverfur hjá þeim sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat).

± Byggt á normal nálgun.

§ Sjúklingar náðu veirufraðilegri svörun (veirufjöldi tvær mælingar í röð < 50 eintök/ml) og héldu henni út 48./96. viku.

Spágildi mismunar á svörunarhlutfalli (95% CI) í greiningunni í 48. viku: 1,6% (-2,2%; 5,3%) og í greiningunni í 96. viku: -0,4% (-4,6%; 3,8%); bæði; p-gildi < 0,0001 (jafngildi við 12% jaðar) úr aðhvarfsgreiningarlíkani, sem felur í sér lagskiptingarþætti og rannsókn.

† Veirufraðilegur meðferðarrestur í heildargreiningu á verkun: þ.m.t. einstaklingar sem versnaði aftur (staðfestur veirufjöldi ≥ 50 eintök/ml eftir að hafa áður sýnt svörun) eða þar sem bæling náðst aldrei (aldrei staðfestur veirufjöldi < 50 eintök/ml, annaðhvort á meðferð eða meðferð hætt vegna skorts á verkun eða vegna þess að verkun hvarf).

¶ T.d. þeir sem ekki tókst að fylgja eftir, þeir sem ekki fylgdu meðferðaráætlun, þeir sem drógu til baka upplýst samþykki.

Í 96. viku var meðalbreyting frá grunnlínu á CD4+ frumufjöldi +228 x 10⁶ frumur/l í rilpivirin arminum og +219 x 10⁶ frumur/l í efavirenz arminum í heildargreiningu á ECHO og THRIVE rannsóknunum [áætlaður mismunur á meðferð (95% CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

Tafla 5 sýnir niðurstöður varðandi ónæmi hjá sjúklingum með veirufraðilegan meðferðarrest, samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun, og paraðar arfgerðir (grunnlína og meðferðarrestur) úr heildargreiningu á ónæmi í 96. viku.

Tafla 5: Niðurstöður varðandi ónæmi eftir því hvaða NRTI voru notaðir í bakgrunnsmeðferð (heildarupplýsingar úr ECHO og THRIVE rannsóknunum, greiningu á ónæmi í 96. viku)				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abacavir/ lamivudin	Allir*
Meðhöndlun með rilpivirini				
Ónæmi [#] fyrir emtricitabini/lamivudini % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Ónæmi fyrir rilpivirini % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Meðhöndlun með efavirensi				
Ónæmi fyrir emtricitabini/lamivudini % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Ónæmi fyrir efavirensi % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Fjöldi sjúklinga með veirufraðilegan meðferðarrest og paraðar arfgerðir (grunnlína og meðferðarrestur) var 71, 11 og 4 fyrir rilpivirin og 30, 10 og 2 fyrir efavirenz, fyrir tenofovir/emtricitabin, zidovudin/lamivudin og abacavir/lamivudin meðferðaráætlanir, tilgreint í sömu röð.

Ónæmi var skilgreint sem tilkoma sérhvarrar stökkbreytingar sem tengist ónæmi við meðferðarrest.

Hjá þeim sjúklingum sem fengu meðferðarrest með rilpivirini og sem þróuðu með sér ónæmi fyrir rilpivirini kom almennt fram krossónæmi fyrir öðrum samþykktum NNRTI lyfjum (etravirin, efavirenz, nevirapin).

TMC278-C204 var IIb. stigs slembuð samanburðarrannsókn með virku lyfi hjá fullorðnum HIV-1 sýktum sjúklingum sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með andretróveirulyfjum. Rannsóknin var í tveimur hlutum: upphafsmeðferðartímabil, til að ákvarða skammta, sem var að hluta til blindaður [skammtar rilpivirins voru blindaðir], sem stóð yfir í allt að 96 vikur, í kjölfarið seinni hluti rannsóknarinnar sem fól í sér opna langtíameðferð. Í opna hluta rannsóknarinnar voru sjúklingarnir, sem upphaflega voru slembivaldir til að fá eina af þremur skammtastærðum af rilpivirini, allir meðhöndlaðir með 25 mg einu sinni á sólarhring af rilpivirini til viðbótar við bakgrunnsmeðferð, þegar búið var að ákvarða skammtastærð fyrir III. stigs rannsóknirnar. Sjúklingarnir í samanburðararminum fengu efavirenz 600 mg einu sinni á sólarhring til viðbótar við bakgrunnsmeðferð í báðum hlutum rannsóknarinnar. Bakgrunnsmeðferðin samanstóð af tveimur N(t)RTI að vali viðkomandi rannsakanda: zidovudini ásamt lamivudini eða tenofovir disoproxil fumarati ásamt emtricitabini.

Í TMC278-C204 rannsóknina völdust 368 fullorðnir HIV-1 sýktir sjúklingar sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður og voru með HIV-1 RNA ≥ 5.000 eintök/ml í plasma, höfðu áður fengið meðferð

með N(t)RTI eða próteasahemli í ≤ 2 vikur, höfðu aldrei notað NNRTI og höfðu verið skimaðir fyrir næmi fyrir N(t)RTI og hvort til staðar væru sértækar NNRTI ónæmistengdar stökkbreytingar.

Í 96. viku var hlutfall sjúklinga með < 50 HIV-1 RNA eintök/ml, í hópi þeirra sem fengu 25 mg af rilpivirini (N=93), 76% samanborið við 71% í hópi þeirra sem fengu efavirenz (N=89). Meðalaukning frá grunnlínu á CD4+ fjölda var 146×10^6 frumur/l hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af rilpivirini og 160×10^6 frumur/l hjá sjúklingum sem fengu efavirenz.

Af þeim sjúklingum sem svöruðu meðferð í 96. viku voru 74% sjúklinga sem fengu rilpivirin enn með ómælanlegan veirufjölda (< 50 HIV-1 RNA eintök/ml) í 240. viku samanborið við 81% sjúklinga sem fengu efavirenz. Ekkert kom fram í greiningum á upplýsingum í 240. viku sem olli áhyggjum vegna öryggis.

Börn

Lyfjahlutför, öryggi, þolanleiki og verkun rilpivirins 25 mg einu sinni á sólarhring, í samsettri meðferð með bakgrunnsméðferð sem valin var af rannsakanda sem fól í sér tvo NRTI, var metin í rannsókn TMC278-C213, einarma II. stigs opinni rannsókn hjá HIV-1 sýktum unglingum, sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð og voru a.m.k. 32 kg að þyngd. Þessi greining náði til 36 sjúklinga sem höfðu lokið a.m.k. 48 vikna meðferð eða hætt áður.

Þátttakendurnir 36 voru að miðgildi 14,5 ára (bil: 12 til 17 ára) og voru 55,6% kvenkyns, 88,9% af svörtum kynstofni og 11,1% af asískum kynstofni. Miðgildi HIV-1 RNA í plasma í upphafi var $4,8 \log_{10}$ eintök á ml og miðgildi CD4+ frumutalningar í upphafi var 414×10^6 frumur/l (bil: 25 til 983×10^6 frumur/l).

Tafla 6 dregur saman veirufræðilegar niðurstöður í 48. viku og 240. viku í rannsókn TMC278-C213. Sex þátttakendur hættu í rannsókninni vegna veirufræðilegs meðferðarþrests fyrir 48. viku og 3 þátttakendur hættu eftir 48. viku. Einn þátttakandi hætti í 48. viku vegna aukaverkunar. Engir þátttakendur til viðbótar hættu meðferð vegna aukaverkana í greiningu í 240. viku.

Tafla 6: Veirufræðilegar niðurstöður hjá unglingum í rannsókn TMC278-C213 – greining í 48. viku og 240. viku; ITT-TLOVR*	48. vika N=36	240. vika N=32
Svörun (staðfest < 50 HIV-1 RNA eintök/ml) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤ 100.000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
> 100.000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Engin svörun		
Veirufræðilegur meðferðarþrestur [±]		
Á heildina litið	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)
Aukning á CD4+ frumufjölda (meðaltal)	$201,2 \times 10^6$ frumur/l	$113,6 \times 10^6$ frumur/l

N=fjöldi þátttakenda í hverjum meðferðarhópi.

* Tími þar til veirufræðileg svörun hverfur hjá þeim sem áætlað var að meðhöndla (intent-to-treat).

§ Þátttakendur náðu veirufræðilegri svörun (veirufjöldi tvær mælingar í röð < 50 eintök/ml) og héldu henni út 48. viku og 240. viku.

± Veirufræðilegur meðferðarþrestur í greiningu á verkun: þ.m.t. þátttakendur sem versnaði aftur (staðfestur veirufjöldi ≥ 50 eintök/ml eftir að hafa áður sýnt svörun) eða þar sem bæling náðst aldrei (aldrei staðfestur veirufjöldi < 50 eintök/ml, annaðhvort á meðferð eða meðferð hætt vegna skorts á verkun eða vegna þess að verkun hvarf).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á rilpivirini hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðhöndlun við alnæmisveiru (HIV-1) sýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Meðganga

Rilpivirinn samhliða bakgrunnsmeðferð var metið í klínískri rannsókn með 19 þunguðum konum á öðrum og síðasta þriðjungi og eftir fæðingu. Lyfjahvarfafræðileg gögn sýna að heildarútsetning (AUC) fyrir rilpivirini, sem hluti af andretróveirumeðferð, var u.þ.b. 30% minni á meðgöngu borið saman við eftir fæðingu (6-12 vikur). Veirufraðileg svörun hélt yfirleitt út rannsóknina: af þeim 12 þátttakendum sem luku rannsókninni hélt veiruhömlun hjá 10 þátttakendum við lok rannsóknarinnar; hjá hinum 2 þátttakendum sást eingöngu aukning á veirufjölda eftir fæðingu, hjá a.m.k. 1 þátttakanda vegna gruns um skort á meðferðarhæðni. Ekkert smit kom fram milli móður og barns hjá öllum 10 ungbörnunum sem fæddust hjá mæðrum sem luku rannsókninni og þar sem prófað hafði verið fyrir HIV. Rilpivirinn þoldist vel á meðgöngu og eftir fæðingu. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram borið saman við þekktar öryggisupplýsingar fyrir rilpivirinn hjá HIV-1 sýktum fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf rilpivirins hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-1 sýktum sjúklingum 12 ára og eldri sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir með andretróveirulyfjum áður. Útsetning fyrir rilpivirini var almennt minni hjá HIV sýktum sjúklingum en heilbrigðum einstaklingum.

Frásög

Eftir inntöku næst hámarksþéttni rilpivirins venjulega innan 4-5 klst. Ekki er þekkt hver heildarnýting (absolute bioavailability) EDURANT er.

Áhrif fæðu á frásög

Útsetning fyrir rilpivirini var u.þ.b. 40% minni þegar EDURANT var tekið á fastandi maga en þegar það var tekið með máltíð með venjulegum hitaeningafjölda (533 hitaeningar) eða fitu- og hitaeningarikri máltíð (928 hitaeninga). Þegar EDURANT var einungis tekið með próteinríkum næringardrykk, var útsetning 50% minni en þegar það var tekið með máltíð. Til þess að ná kjörfrásogi **verður að taka EDURANT með máltíð**. Ef EDURANT er tekið á fastandi maga eða einungis með næringardrykk getur plasmáþéttni rilpivirins minnkað, sem getur hugsanlega dregið úr verkun EDURANT (sjá kafla 4.2).

Dreifing

In vitro er rilpivirinn u.þ.b. 99,7% bundið plasmapróteinum, aðallega albumíni. Dreifing rilpivirins víðar en í plasma (t.d. heila- og mænuvökva, seyti frá kynfærum (genital secretions)) hefur ekki verið metin hjá mönnum.

Umbrot

In vitro tilraunir benda til þess að rilpivirinn umbroti fyrst og fremst með oxun, fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) 3A kerfisins.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími brotthvarfs rilpivirins er u.þ.b. 45 klst. Eftir inntöku staks skammts af ¹⁴C-rilpivirini, fannst að meðaltali 85% af geislavirkni í hægðum og 6,1% í þvagi. Í hægðum fannst u.þ.b. 25% af gefnum rilpivirinn skammti á óbreyttu formi. Einungis vottur af rilpivirini á óbreyttu formi (< 1% af skammti) fannst í þvagi.

Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Börn (yngri en 18 ára)

Lyfjahlvörf rilpivirins hjá HIV-1 sýktum unglingum, sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð og fengu EDURANT 25 mg einu sinni á sólarhring, voru sambærileg við lyfjahlvörf hjá HIV-1 sýktum fullorðnum, sem ekki höfðu áður verið meðhöndlaðir og fengu EDURANT 25 mg einu sinni á sólarhring. Líkamsþyngd hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf rilpivirins hjá þátttakendum á barnsaldri í rannsókn TMC278-C213 (33 til 93 kg) sem er svipað og sást hjá fullorðnum.

Rannsókn stendur yfir á lyfjahlvörfum rilpivirins hjá börnum yngri en 12 ára. Ekki er hægt að veita ráðleggingar um skammta fyrir börn yngri en 12 ára þar sem upplýsingar eru ófullnægjandi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Þýðisgreining hjá HIV sýktum sjúklingum sýndi að lyfjahlvörf rilpivirins eru ekki breytileg á því aldursbili sem metið var (18 til 78 ára) en aðeins 3 einstaklingar voru 65 ára eða eldri. Ekki er þörf á að aðlaga EDURANT skammta hjá öldruðum sjúklingum. Gæta skal varúðar við notkun EDURANT hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Kyn

Enginn klínískt mikilvægur munur hefur komið fram á lyfjahlvörfum rilpivirins hjá körlum og konum.

Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum rilpivirins hjá HIV sýktum sjúklingum benti ekki til þess að kynþáttur hefði klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir rilpivirini.

Skert lifrarstarfsemi

Rilpivirinin umbrotnar og útskilst aðallega í lifur. Í rannsókn sem bar saman 8 sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor A) við 8 paraða einstaklinga, og 8 sjúklinga með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor B) við 8 paraða einstaklinga var útsetning fyrir fjölskammta rilpivirini 47% meiri hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi og 5% meiri hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Samt sem áður skal tekið fram að útsetningin fyrir lyfjafræðilega virku, óbundnu rilpivirini er marktækt meiri hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi.

Engar ráðleggingar eru um aðlögun skammta en gæta skal varúðar hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. EDURANT hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor C). Þess vegna er ekki mælt með notkun EDURANT hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Samhliða lifrabólgu B og/eða C veirusýking

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum benti til þess að samhliða lifrabólgu B og/eða C veirusýking hafi engin áhrif á útsetningu fyrir rilpivirini.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf rilpivirins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Brotthvarf rilpivirins um nýru er hverfandi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun EDURANT hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, þar sem plasmabéttni getur aukist vegna breytinga á frásogi, dreifingu og/eða umbrotum, sem afleiðing af vanstarfsemi nýrna. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, ætti aðeins að veita samhliða meðferð með EDURANT og öflugum CYP3A hemli ef ávinningur vegur þyngra en áhættan. Þar sem rilpivirinin er mikið plasmabundið er ólíklegt að blóð- eða kviðskilun fjarlægji það svo nokkru nemi (sjá kafla 4.2).

Meðganga og eftir fæðingu

Útsetningin fyrir heildar rilpivirini eftir inntöku á rilpivirini 25 mg einu sinni á sólarhring sem hluti af andretróveirumeðferð var minni á meðgöngu (svipuð á 2. og síðasta þriðjungi) samanborið við eftir fæðingu (sjá töflu 7). Minnkunin á lyfjahvarfagildum óbundins (þ.e. virks) rilpivirins á meðgöngu samanborið við eftir fæðingu var minna áberandi en fyrir heildar rilpivirin.

Hjá konum sem fengu rilpivirin 25 mg einu sinni á sólarhring á 2. þriðjungi meðgöngu voru meðalgildi hjá hverjum einstaklingi fyrir heildar rilpivirin C_{max} 21%, AUC_{24klst} 29% og C_{min} 35% lægri borið saman við eftir fæðingu; á síðasta þriðjungi meðgöngu voru gildin C_{max} 20%, AUC_{24klst} 31% og C_{min} 42% lægri borið saman við eftir fæðingu.

Tafla 7: Niðurstöður fyrir lyfjahvörf heildar rilpivirins eftir lyfjagjöf rilpivirins 25 mg einu sinni á sólarhring sem hluti af andretróveirumeðferð, á 2. þriðjungi meðgöngu, síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu			
Lyfjahvörf heildar rilpivirins (meðaltal ± staðalfrávik, t_{max} : miðgildi [bil])	Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=11)	2. þriðjungur meðgöngu (n=15)	Síðasti þriðjungur meðgöngu (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} , klst	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24klst} , ng.klst/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Eiturverkanir á lifur ásamt örvun lifrarensíma kom fram hjá nagdýrum. Hjá hundum komu fram áhrif sem líktust áhrifum gallteppu.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun

Dýrarrannsóknir hafa ekki sýnt þýðingarmiklar eiturverkanir á fósturvísa eða fóstur eða áhrif á æxlun. Engin vanskapani áhrif komu fram hjá rottum og kaninum. Útsetning hjá fósturvísu – fósturum við þéttni þar sem ekki komu fram aukaverkanir (No Observed Adverse Effects Levels) var 15 sinnum meiri hjá hjá rottum og 70 sinnum meiri hjá kaninum en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt, sem er 25 mg einu sinni á sólarhring.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Rilpivirin var metið með tilliti til möguleika á krabbameinsvaldandi áhrifum, með gjöf með legg um munn niður vélinda (oral gavage), hjá músum og rottum í allt að 104 vikur. Við minnstu skammta sem prófaður var í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum var almenn útsetning (miðað við AUC) fyrir rilpivirini 21-föld (mýs) og 3-föld (rottur), miðað við útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt (25 mg einu sinni á sólarhring). Hjá rottum komu ekki fram lyfjatengd æxli. Lifrarfrumuæxli komu bæði fram hjá karlkyns og kvenkyns rottum við notkun rilpivirins. Þessar niðurstöður varðandi lifrarfrumur gætu verið sértækar fyrir nagdýr.

Rilpivirin var neikvætt með eða án efnaskiptavirkjunarkerfis í *in vitro* Ames afturhvarfs stökkbreytingarrannsókn og *in vitro* rannsókn á litningasundrandi áhrifum í eitilæxlum úr músum. Rilpivirin olli ekki litningaskemmdum í *in vivo* örkjarnarrannsókn í músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mjólkursykureinhýdrat
Natríum croscarmellósi
Povidon K30
Pólýsorbit 20
Örkristallaður kísilsellulósi
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Mjólkursykureinhýdrat
Hýprómellósi 2910 6 mPa.s
Títantvíoxíð E171
Makrogol 3000
Triacetín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalega glasinu til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

75 ml háþéttnipólýetýlen (HPDE) glös með pólýprópýlen (PP) barnaöryggisloki og innsigli (induction seal liner). Hver askja inniheldur eitt glas með 30 töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/736/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. nóvember 2011.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. júlí 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

EDURANT 25 mg filmuhúðaðar töflur
rilpivirin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur rilpivirin hýdróklóríð sem jafngildir 25 mg af rilpivirini.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/736/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

edurant 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

EDURANT 25 mg filmuhúðaðar töflur
rilpivirin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur rilpivirin hýdróklóríð sem jafngildir 25 mg af rilpivirini.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/736/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

EDURANT 25 mg filmhúðaðar töflur rilpivirin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um EDURANT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota EDURANT
3. Hvernig nota á EDURANT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á EDURANT
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um EDURANT og við hverju það er notað

EDURANT inniheldur rilpivirin sem er notað er til meðferðar við alnæmisveirusýkingu (HIV). Það tilheyrir flokki HIV lyfja sem kallast bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð bakritahemlar. EDURANT verkar þannig að það fækkar fjölda alnæmisveira í líkamanum.

EDURANT er notað með öðrum HIV lyfjum í meðferð unglunga og fullorðinna einstaklinga 12 ára og eldri sem eru HIV smitaðir og hafa aldrei áður verið meðhöndlaðir með HIV lyfjum.

Læknirinn þinn mun ræða við þig um hvaða lyfjasamsetning hentar þér best.

2. Áður en byrjað er að nota EDURANT

Ekki má nota EDURANT ef um er að ræða ofnæmi fyrir rilpivirini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki má taka EDURANT í samsettri meðferð með eftirfarandi lyfjum þar sem það gæti haft áhrif á verkun EDURANT eða á verkun annarra lyfja:

- carbamezepin, oxcarbazepin, fenobarbital, fenytoin (lyf við flogaveiki og til að koma í veg fyrir krampa)
- rifampicin og rifapentin (lyf við bakteríusýkingum eins og berklum)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, (prótónpumpuþemlar sem eru lyf við magasári, brjóstsviða og vélindabakflæðissjúkdómi)
- dexamethason (barksteri sem gefinn er við ýmsum sjúkdómum, t.d. bólgu og ofnæmisviðbrögðum) þegar það er tekið inn um munn eða sem stungulyf, nema það sé stakur skammtur
- vara sem inniheldur Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (jurtalyf við þunglyndi).

Ráðfærðu þig við lækninn um aðra möguleika ef þú notar einhver þessara lyfja.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafraeðingi áður en EDURANT er notað.

EDURANT læknar ekki HIV sýkingu. Það er hluti af meðferð til að minnka veirufjölda í blóðinu.

EDURANT hefur aðeins verið notað af takmörkuðum fjölda sjúklinga 65 ára eða eldri. Ef þú tilheyrir þessum aldurshópi skaltu ráðfæra þig við lækinn varðandi notkun EDURANT.

Segðu læknum frá heilsufari/ástandi þínu

Gættu þess að fara yfir eftirfarandi atriði og segðu læknum frá því ef eitthvað af þeim á við um þig.

- Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur einhvern tíma verið með **lifrarsjúkdóm**, þ.m.t. lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C, og/eða **nýrnasjúkdóm**. Læknirinn metur hversu alvarlegur lifrarsjúkdómurinn eða nýrnasjúkdómurinn er áður en hann tekur ákvörðun um hvort þú getur tekið EDURANT.
- Segðu læknum samstundis frá því ef þú færð einhver **sýkingareinkenni** (til dæmis hita, kuldaþroll, svitaköst). Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sögu um tækifærissýkingar, geta vísbendingar og einkenni sem tengjast fyrri sýkingum komið fram fljótlega eftir að meðferð við HIV sýkingu hefst. Álitid er að þessi einkenni komi fram vegna styrkingar á ónæmissvörun líkamans sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án augljósra einkenna.
- Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmisjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmisjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
- Segðu læknum frá því ef þú ert að nota einhver lyf sem geta valdið lífshættulegum óreglulegum hjartslætti (Torsade de Pointes).

Börn

EDURANT er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára, því það hefur ekki verið rannsakað á fullnægjandi hátt hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða EDURANT

Þú verður að taka EDURANT með öðrum HIV lyfjum. Læknirinn mun segja þér hvaða HIV lyf má taka samhliða EDURANT og í sameiningu munuð þið ákveða hvaða samsetning hentar þér best. Fylgdu nákvæmlega fyrirmælum læknisins.

Sum lyf geta haft áhrif á magn EDURANT í blóðinu þegar þau eru tekin á sama tíma og EDURANT.

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki er mælt með notkun EDURANT samhliða öðrum bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð svo sem delavirdini, efavirenzi, etravirini og nevirapini.

Ef þú tekur EDURANT samhliða einhverjum eftirfarandi lyfja **getur það haft áhrif á verkun EDURANT eða annarra lyfja**. Segðu læknum frá því ef þú tekur:

- rifabutin (lyf til að meðhöndla sumar sýkingar af völdum baktería). Ef þú tekur þetta lyf samhliða EDURANT, vinsamlega lestu vel hvernig taka á EDURANT í kafla 3 „Leiðbeiningar um rétta notkun hjá fullorðnum og unglungum (12 ára til yngri en 18 ára)“.
- clarithromycin, erythromycin (sýklalyf)
- cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (H₂-viðtakablokkar sem gefnir eru við magasári eða sári í þörmum eða við brjóstsviða vegna vélindabakflæðis). Ef þú tekur þessi lyf skaltu lesa vandlega hvernig á að taka þau í kafla 3 „Leiðbeiningar um rétta notkun hjá fullorðnum og unglungum (12 ára til yngri en 18 ára)“.
- sýrubindandi lyf (notuð við sjúkdómum í tengslum við magasýru, t.d. ál/magnesiumhýdroxíð, kalsíumkarbónat). Ef þú tekur þessi lyf skaltu lesa vandlega hvernig á að taka þau í kafla 3 „Leiðbeiningar um rétta notkun hjá fullorðnum og unglungum (12 ára til yngri en 18 ára)“.
- methadon (notað við fráhrarfseinkennum og ávanabindingu ávana- og fíkniefna).

- dabigatran etexilat (segavarnarlyf).

Meðganga og brjóstgjöf

Segðu læknum strax frá því ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur skulu ræða notkun EDURANT við læknum.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að ræða það við læknum eins fljótt og audið er.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Sumir sjúklingar geta fundið fyrir þreytu, sundli eða svefnhöfuga meðan þeir eru á meðferð með EDURANT. Ekki aka eða stjórna vélum ef þú finnur fyrir þreytu, sundli eða svefnhöfuga á meðan þú ert á meðferð með EDURANT.

EDURANT inniheldur laktósa (mjólkursykur)

Ef lækur hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir tilteknum sykurtegundum, skaltu hafa samband við læknum áður en þú tekur þetta lyf.

EDURANT inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á EDURANT

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leiðbeiningar um rétta notkun hjá fullorðnum og unglingum (12 ára til yngri en 18 ára)

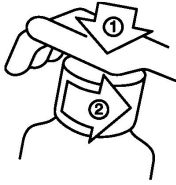
Ráðlagður skammtur af EDURANT er ein tafla einu sinni á sólarhring.

EDURANT **verður að taka með máltíð**. Máltíðin er mikilvæg til að fá rétt magn af virka efninu í líkamanum. Næringardrykkur eingöngu (t.d. próteinríkur) kemur ekki í stað máltíðar.

Það eru fjórar ákveðnar aðstæður sem taka þarf sérstakt tillit til:

1. **Ef þú tekur rifabutin** (lyf til að meðhöndla sumar sýkingar af völdum baktería) skaltu taka tvær töflur af EDURANT einu sinni á sólarhring. Þegar þú hættir að taka rifabutin skaltu taka eina töflu af EDURANT einu sinni á sólarhring. Ráðfærðu þig við læknum eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.
2. **Ef þú tekur sýrubindandi lyf** (lyf sem notuð eru við sjúkdómum í tengslum við magasýru, t.d. ál-/magnesiumhýdroxíð, kalsíumkarbónat). Taktu sýrubindandi lyfið annaðhvort að minnsta kosti 2 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir töku EDURANT (sjá kafla 2 „Notkun annarra lyfja samhliða EDURANT“).
3. **Ef þú tekur H₂-viðtakablokka** (lyf sem notuð eru við magasári eða sári í þörmum eða við brjóstsviða vegna magasýrubakflæðis (t.d. cimetidin, famotidin, nizatidin eða ranitidin), skaltu taka H₂-viðtakablokka að minnsta kosti 12 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir töku EDURANT (sjá kafla 2 „Notkun annarra lyfja samhliða EDURANT“). Ekki má haga töku H₂-viðtakablokka þannig að þeir séu teknir tvisvar á dag. Ráðfærðu þig við læknum um hvernig best er að taka þá.
4. **Ef þú tekur didanosin** (lyf til meðferðar við HIV sýkingu) er ekki þörf á að aðlaga skammta. Gefa á didanosin á fastandi maga a.m.k. tveimur klst. fyrir eða a.m.k. fjórum klst. eftir EDURANT (sem verður að taka með máltíð).

Barnaöryggislokið fjarlægð



Glasið er með barnaöryggisloki. Það er opnað með því að þrýsta skrúflokinu niður um leið og því er snúið rangsælis.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu samstundis samband við lækinn eða lyfjafræðing. Ef um ofskömmtun er að ræða gætir þú fundið fyrir höfuðverk, ógleði, sundli og/eða óeðlilegum draumum.

Ef gleymist að taka EDURANT

Ef þú áttar þig á því að þú hafir gleymt að taka lyfið **innan 12 klst. frá því þú tekur EDURANT venjulega**, verður þú að taka töfluna eins fljótt og hægt er. EDURANT töflu verður að taka með máltíð. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef þú áttar þig ekki á því að þú hafir gleymt að taka lyfið fyrir en **eftir 12 klst.** skaltu sleppa þeim skammti og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp áður en 4 klst. eru liðnar frá því að þú tókst EDURANT áttu að taka aðra töflu með máltíð. Ef þú kastar upp eftir að 4 klst. eru liðnar frá því að þú tókst EDURANT þarftu ekki að taka aðra töflu fyrir en komið er að næsta reglulega skammti.

Hafðu samband við lækinn ef þú ert ekki viss um hvað þú átt að gera ef þú gleymir skammti eða kastar upp.

Ekki hætta að taka EDURANT

Meðferð við HIV læknar ekki HIV sýkingu! Ekki hætta að taka EDURANT nema tala fyrst við lækinn. Jafnvel þó að þér líði betur áttu ekki að hætta að taka EDURANT eða önnur HIV lyf. Ef þú gerir það getur hætta á að veiran myndi ónæmi aukist. Talaðu fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar:

- höfuðverkur
- ógleði
- erfiðleikar við að festa svefn (svefnleysi)
- sundl
- breytingar á niðurstöðum reglubundinna rannsókna á lifrarstarfsemi (transamínasi)
- aukning í blóðinu á kólesteróli og/eða amýlasa frá brisi.

Algengar:

- óeðlilegir draumar
- útbrot
- magaverkir
- þunglyndi
- þreyta
- uppköst
- syfja
- minnkuð matarlyst
- svefntruflanir
- magaóþægindi

- dapurleiki
- munnþurrkur
- fækkun hvítra blóðkorna og/eða blóðflagna, lækkun blóðrauða í blóðinu, aukning þríglýseríða, lípasa og/eða bilirúbíns í blóðinu.

Sjaldgæfar:

- einkenni bólgu eða sýkingar, til dæmis hiti, kuldahrollur, svitaköst (ónæmisendurvirkjunarheilkenni).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á EDURANT

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalega glasinu til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

EDURANT inniheldur

- Virka innihaldsefnið er rilpivirin á formi rilpivirins hýdróklóríðs. Hver tafla af EDURANT inniheldur rilpivirin hýdróklóríð sem jafngildir 25 mg af rilpivirini.
- Önnur innihaldsefni töflukjarna filmuhúðuðu töflunnar eru mjólkursykureinhýdrat, natríum croscarmellósi, povidon K30, pólýsorbit 20, örkrystallaður kísilsellulósi og magnesíumsterat. Töfluhúðin inniheldur mjólkursykureinhýdrat, hýprómellósa 2910 6 mPa.s, títantvíoxíð E171, macrogol 3000 og tríacetín.

Lýsing á útliti EDURANT og pakkningastærðir

Hvít eða beinhvít, filmuhúðuð, kringlótt, tvíkúpt tafla, merkt með „TMC“ á annarri hliðinni og „25“ á hinn hliðinni.

Glas með barnaöryggisloki sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
infojaces@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.