

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

EDURANT 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 56 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

EDURANT, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er indisert ved behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1-infeksjon) hos voksne og pediatriske pasienter som veier minst 25 kg, uten kjente mutasjoner forbundet med resistens overfor klassen av ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI-klassen), og med virusmengde $\leq 100\,000$ hiv-1-RNA kopier/ml (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Den anbefalte dosen av EDURANT hos voksne og pediatriske pasienter som veier minst 25 kg er **én** 25 mg tablett tatt én gang daglig. EDURANT **skal tas sammen med et måltid** (se pkt. 5.2).

Dispergerbare tabletter

EDURANT er også tilgjengelig som 2,5 mg dispergerbare tabletter til pediatriske pasienter i alderen 2 til under 18 år som veier minst 14 kg og mindre enn 25 kg. Den anbefalte dosen av EDURANT hos disse pediatriske pasientene er basert på kroppsvekt. En forskjell i biotilgjengelighet av 1 x 25 mg filmdrasjert tablett og 10 x 2,5 mg dispergerbare tabletter ble observert, og de kan derfor ikke erstatte hverandre.

Dosejustering

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

Glemt dose

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av EDURANT hos barn i alderen under 2 år eller som veier mindre enn 14 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Graviditet

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

- antikonvulsiva som karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Virologisk svikt og resistensutvikling

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

I analysen av sammenslåtte effektdata fra fase 3-studiene TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE) hos voksne over 96 uker, hadde pasienter behandlet med rilpivirin med baseline virusmengde > 100 000 hiv-1-RNA kopier/ml, en økt risiko for virologisk svikt (18,2 % med rilpivirin vs. 7,9 % med efavirenz) sammenlignet med pasienter med baseline virusmengde ≤ 100 000 hiv-1-RNA kopier/ml (5,7 % med rilpivirin vs. 3,6 % med efavirenz). Større risiko for virologisk svikt hos pasientene i rilpiviringruppen ble observert i de første 48 ukene av studiene (se pkt. 5.1). Pasienter med baseline virusmengde > 100 000 hiv-1-RNA kopier/ml som fikk virologisk svikt, utviste en høyere forekomst av resistens overfor klassen av ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI-klassen) som følge av behandling. Det var flere pasienter som fikk virologisk svikt med rilpivirin som også utviklet lamivudin/emtricitabin-assosiert resistens sammenlignet med dem som fikk virologisk svikt med efavirenz (se pkt. 5.1).

Funn hos ungdom og pediatrike pasienter i studie TMC278-C213 samsvarte generelt med disse data. Ingen tilfeller av virologisk svikt ble observert i studie TMC278HTX2002 (for detaljer, se pkt. 5.1).

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

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

Kardiovaskulært

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

Immunt reaktiveringssyndrom

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

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

Graviditet

Ved graviditet skal EDURANT kun brukes dersom mulig fordel berettiger mulig risiko. Lavere eksponering av rilpivirin ble observert når rilpivirin 25 mg én gang daglig ble tatt under graviditet. I fase 3-studiene har lavere rilpivirineksponering, tilsvarende det som er sett under graviditet, vært forbundet med økt risiko for virologisk svikt, og virusmengden bør derfor overvåkes nøye (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt bør bytte til et annet ART-regime overveies.

Viktig informasjon om noen av innholdsstoffene i EDURANT

EDURANT inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker rilpivirineksponering

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

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

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

Legemidler som påvirkes av bruk av rilpivirin

Det er lite sannsynlig at rilpivirin i den anbefalte dosen vil ha noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for legemidler som metaboliseres av CYP-enzymene.

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

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

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

Interaksjonstabell

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Tabell 1: INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER SAMMEN MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon Endring i geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
hiv NRTIs/N[t]/RTIs		
Didanosin* [#] 400 mg én gang daglig	didanosin AUC ↑ 12 % didanosin C _{min} NA didanosin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig. Didanosin skal tas minst to timer før eller minst fire timer etter rilpivirin.
Tenofovirdisoproksil* # 245 mg én gang daglig	tenofovir AUC ↑ 23 % tenofovir C _{min} ↑ 24 % tenofovir C _{max} ↑ 19 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Andre NRTIs (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin)	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er forventet.	Dosejustering er ikke nødvendig.
hiv NNRTIs		
NNRTIs (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Ikke undersøkt.	Det er ikke anbefalt å bruke rilpivirin sammen med andre NNRTIs.
hiv PIs – brukt sammen med en lav dose ritonavir		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg én gang daglig	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % (hemming av CYP3A-enzymet)	Samtidig bruk av rilpivirin og ritonavir- forsterkede PIs medfører økt plasmakonsentrasjon av rilpivirin, men dosejustering er ikke nødvendig.
Lopinavir/ritonavir (myk gelkapsel)* [#] 400/100 mg to ganger daglig	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11 % lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52 % rilpivirin C _{min} ↑ 74 % rilpivirin C _{max} ↑ 29 % (hemming av CYP3A-enzymet)	
Andre forsterkede PIs (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ikke undersøkt.	
hiv PIs – uten samtidig bruk av en lav dose ritonavir		
Uforsterkede PIs (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ikke undersøkt. Økt eksponering av rilpivirin er forventet. (hemming av CYP3A-enzymet)	Dosejustering er ikke nødvendig.

CCR5-antagonister		
Maraviroc	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er forventet.	Dosejustering er ikke nødvendig.
hiv Integraseoverføringshemmere		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9 % raltegravir C _{min} ↑ 27 % raltegravir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Andre antivirale midler		
Ribavirin	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er forventet.	Dosejustering er ikke nødvendig.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
ANDRE LEGEMIDLER		
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med disse antikonvulsiva da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOTIKA AV AZOLTYPEN		
Ketokonazol* [#] 400 mg én gang daglig	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol C _{min} ↓ 66 % ketokonazol C _{max} ↔ (Induksjon av CYP3A på grunn av høy rilpivirin-dose i studien) rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin C _{min} ↑ 76 % rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (hemming av CYP3A-enzymet)	Ved den anbefalte dosen på 25 mg én gang daglig er ikke dosejustering nødvendig når rilpivirin brukes samtidig med ketokonazol.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av EDURANT og antimykotika av azoltypen kan medføre økt plasmakonsentrasjon av rilpivirin. (hemming av CYP3A-enzymet)	Dosejustering er ikke nødvendig.
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifabutin* 300 mg én gang daglig [†]	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} ↔	Ved samtidig bruk av rilpivirin og rifabutin bør dosen av rilpivirin økes fra 25 mg én gang daglig til 50 mg én gang daglig. Dersom samtidig bruk av rifabutin avbrytes, bør

300 mg én gang daglig (+ 25 mg én gang daglig rilpivirin) 300 mg én gang daglig (+ 50 mg én gang daglig rilpivirin)	rilpivirin AUC ↓ 42 % rilpivirin C_{min} ↓ 48 % rilpivirin C_{max} ↓ 31 % rilpivirin AUC ↑ 16 %* rilpivirin C_{min} ↔* rilpivirin C_{max} ↑ 43 %* * sammenlignet med 25 mg én gang daglig av rilpivirin alene (induksjon av CYP3A-enzymet)	dosen av rilpivirin reduseres til 25 mg én gang daglig.
Rifampicin*# 600 mg én gang daglig	rifampicin AUC ↔ rifampicin C_{min} NA rifampicin C_{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicin C_{min} NA 25-desacetyl-rifampicin C_{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C_{min} ↓ 89 % rilpivirin C_{max} ↓ 69 % (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med rifampicin da samtidig bruk sannsynligvis kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med rifapentin da samtidig bruk sannsynligvis kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
MAKROLIDANTIBIOTIKA		
Klaritromycin Erytromycin	Ikke undersøkt. Økt eksponering av rilpivirin er forventet. (hemming av CYP3A-enzymet)	Hvis mulig, bør alternativer som azitromycin vurderes.
GLUKOKORTIKOIDER		
Deksametason (systemisk, unntatt som en enkeltdose)	Ikke undersøkt. Doseavhengig reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin bør ikke brukes sammen med systemisk deksametason (unntatt som en enkeltdose) da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3). Alternativer bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol*# 20 mg én gang daglig	omeprazol AUC ↓ 14 % omeprazol C_{min} NA omeprazol C_{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↓ 40 % rilpivirin C_{min} ↓ 33 % rilpivirin C_{max} ↓ 40 % (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med protonpumpehemmere da samtidig bruk sannsynligvis kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).

Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	
H₂-RESEPTORANTAGONISTER		
Famotidin* [#] 40 mg enkeltdose tatt 12 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 9 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↔	Kombinasjonen av rilpivirin og H ₂ -reseptorantagonister bør brukes med spesiell forsiktighet. Det bør kun benyttes H ₂ -reseptorantagonister som kan gis én gang daglig. En streng doseringsplan med inntak av H ₂ -reseptorantagonister minst 12 timer før eller minst 4 timer etter rilpivirin bør benyttes.
Famotidin* [#] 40 mg enkeltdose tatt 2 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 76 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↓ 85 % (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	
Famotidin* [#] 40 mg enkeltdose tatt 4 timer etter rilpivirin	rilpivirin AUC ↑ 13 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Ikke undersøkt. (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	
ANTACIDA		
Antacida (f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat)	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	Kombinasjonen av rilpivirin og antacida bør brukes med spesiell forsiktighet. Antacida bør kun tas minst 2 timer før eller minst 4 timer etter rilpivirin.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon* 60-100 mg én gang daglig, individuell dose	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 22 % R(-) metadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * basert på historiske kontroller	Dosejustering er ikke nødvendig ved oppstart av samtidig bruk av metadon og rilpivirin. Klinisk overvåking er imidlertid anbefalt da det kan være nødvendig å justere vedlikeholdsbehandling med metadon hos enkelte pasienter.
ANTIARYTMIKA		
Digoksin*	digoksin AUC ↔ digoksin C _{min} NA digoksin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran eteksilat	Ikke undersøkt. En risiko for økning av dabigatrans plasmakonsentrasjon kan ikke utelukkes. (hemming av intestinal P-gp)	Kombinasjonen av rilpivirin og dabigatran eteksilat bør brukes med forsiktighet.
ANTIDIABETIKA		
Metformin* 850 mg enkeltdose	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.

URTEPREPARATER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med produkter som inneholder Johannesurt da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol* [#] 500 mg enkeltdose	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
ORALE ANTIKONSEPTIVA		
Etinyløstradiol* 0,035 mg én gang daglig Noretindron* 1 mg én gang daglig	etinyløstradiol AUC ↔ etinyløstradiol C _{min} ↔ etinyløstradiol C _{max} ↑ 17 % noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * basert på historiske kontroller	Dosejustering er ikke nødvendig.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Atorvastatin* [#] 40 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Dosejustering er ikke nødvendig.
FOSFODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)-HEMMERE		
Sildenafil* [#] 50 mg enkeltdose	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Vardenafil Tadalafil	Ikke undersøkt.	Dosejustering er ikke nødvendig.

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

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

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

QT-forlengende legemidler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Dyrestudier indikerer ingen reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Hvis nødvendig kan bruk av rilpivirin under graviditet vurderes.

Amming

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

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Utvalgte behandlingsrelaterte kliniske laboratorieavvik (grad 3 eller grad 4), vurdert som bivirkninger, rapportert hos pasienter behandlet med EDURANT, var økt pankreasamylase (3,8 %), økt ASAT (2,3 %), økt ALAT (1,6 %), økt LDL-kolesterol (fastende, 1,5 %), redusert antall leukocytter (1,2 %), økt lipase (0,9 %), økt bilirubin (0,7 %), økte triglyserider (fastende, 0,6 %), redusert hemoglobin (0,1 %), redusert trombocytall (0,1 %) og økt total kolesterol (fastende, 0,1 %).

Bivirkningstabell

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

Tabell 2: Bivirkninger rapportert hos antiretroviral behandlingsnaïve hiv-1-smittede voksne pasienter behandlet med rilpivirin (samlede data fra analyse i uke 96 av fase 3 ECHO- og THRIVE-studiene) N = 686		
Organklasser	Frekvenskategori	Bivirkninger (rilpivirin + BR)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	vanlige	redusert antall hvite blodlegemer redusert hemoglobin redusert trombocytall
Fortyrrelser i immunsystemet	mindre vanlige	immunt reaktiveringssyndrom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	svært vanlige	økt total kolesterol (fastende) økt LDL-kolesterol (fastende)
	vanlige	redusert appetitt økte triglyserider (fastende)
Psykiatriske lidelser	svært vanlige	søvnløshet
	vanlige	unormale drømmer depresjon søvnforstyrrelser nedstemthet
Nevrologiske sykdommer	svært vanlige	hodepine svimmelhet
	vanlige	somnolens
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	kvalme økt pankreasamylase
	vanlige	abdominal smerter oppkast økt lipase abdominalt ubehag munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier	svært vanlige	økt transaminase
	vanlige	økt bilirubin
Hud- og underhuds-sykdommer	vanlige	utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	tretthet

BR = bakgrunnsregime

N = antall forsøkspersoner

Laboratorieavvik

I rilpiviringsgruppen i analysen i uke 96 i fase 3 ECHO- og THRIVE-studiene var gjennomsnittlig endring fra baseline i total kolesterol (fastende) 5 mg/dl, HDL-kolesterol (fastende) 4 mg/dl, LDL-kolesterol (fastende) 1 mg/dl og triglyserider (fastende) -7 mg/dl.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon overfor asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon (12 til under 18 år)

TMC278-C213 kohort 1

Sikkerhetsvurderingen er basert på uke 48-analysen i den åpne fase 2-studien med én behandlingsgruppe, TMC278-C213 kohort 1, hvor 36 antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede ungdom som veide minst 32 kg fikk rilpivirin (25 mg én gang daglig) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.1). Median eksponeringstid for pasienter var 63,5 uker. Det var ingen pasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Ingen nye bivirkninger ble identifisert sammenlignet med de som er sett hos voksne.

De fleste bivirkningene var grad 1 eller 2. De vanligste bivirkningene rapportert i studie TMC278-C213 kohort 1 (alle grader, mer enn eller lik 10 %) var hodepine (19,4 %), depresjon (19,4 %), søvnighet (13,9 %) og kvalme (11,1 %). Ingen grad 3-4 laboratorieavvik for ASAT/ALAT eller grad 3-4 bivirkninger med økte transaminaser ble rapportert.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble påvist i uke 240-analysen i TMC278-C213 kohort 1-studien hos ungdom.

Pediatrisk populasjon (2 til under 12 år)

TMC278-C213 kohort 2

Kohort 2 i den åpne fase 2-studien med én behandlingsgruppe, TMC278-C213, ble designet for å evaluere sikkerhet av rilpivirin i vektjusterte doser på 12,5, 15 og 25 mg én gang daglig hos antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede pasienter (6 til under 12 år som veide minst 17 kg) (se pkt. 5.1). Median eksponeringstid for pasienter i uke 48-analysen (inkludert forlengelse etter uke 48) var 69,5 (spredning 35 til 218) uker.

Alle bivirkninger var milde eller moderate. Bivirkninger rapportert hos minst 2 deltakere, uavhengig av alvorlighetsgrad, var: redusert appetitt (3/18, 16,7 %), oppkast (2/18, 11,1 %), økt ALAT (2/18, 11,1 %), økt ASAT (2/18, 11,1 %) og utslett (2/18, 11,1 %). Det var ingen pasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Ingen nye bivirkninger ble identifisert sammenlignet med de som er sett hos voksne.

TMC278HTX2002

Den åpne fase 2-studien med én behandlingsgruppe, TMC278HTX2002, ble designet for å evaluere sikkerhet av rilpivirin i vektjusterte doser på 12,5, 15 og 25 mg én gang daglig hos virologisk suppresserte hiv-1-smittede pasienter (2 til under 12 år som veide minst 10 kg) (se pkt. 5.1). Median eksponeringstid for pasienter i uke 48-analysen var 48,4 (spredning 47 til 52) uker.

Alle bivirkninger var milde eller moderate. Bivirkninger rapportert hos minst 2 deltakere, uavhengig av alvorlighetsgrad, var: oppkast (4/26, 15,4 %), abdominalsmerter (3/26, 11,5 %), kvalme (2/26, 7,7 %), økt ALAT (3/26, 11,5 %), økt ASAT (2/26, 7,7 %) og redusert appetitt (2/26, 7,7 %). Det var ingen pasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Ingen nye bivirkninger ble identifisert sammenlignet med de som er sett hos voksne.

Sikkerhet og effekt av rilpivirin hos barn under 2 år eller som veier mindre enn 14 kg har ikke blitt fastslått.

Andre spesielle populasjoner

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Rilpivirin har vist aktivitet overfor laboratoriestammer av villtype hiv-1 i en akuttinfisert T-cellelinje med en median EC₅₀-verdi for hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Selv om rilpivirin har vist begrenset *in vitro*-aktivitet overfor hiv-2 med EC₅₀-verdier fra 2510 til 10 830 nM (920 til 3970 ng/ml), er behandling av hiv-2 infeksjon med rilpivirin ikke anbefalt i fravær av kliniske data.

Rilpivirin har også vist antiviral aktivitet overfor et bredt panel av hiv-1 gruppe M (subtype A, B, C, D, F, G, H) primærkulturer med EC₅₀-verdier fra 0,07 til 1,01 nM (0,03 til 0,37 ng/ml) og gruppe O primærkulturer med EC₅₀-verdier fra 2,88 til 8,45 nM (1,06 til 3,10 ng/ml).

Resistens

I cellekultur

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

Resistens overfor rilpivirin ble fastsatt som et antall gangers endring i EC₅₀-verdi (FC) over analysens biologiske grenseverdi (BCO).

Hos behandlingsnaïve voksne forsøkspersoner

I resistensanalysen ble det brukt en bredere definisjon av virologisk svikt enn i den primære effektanalysen. Ved samlet resistensanalyse i uke 48 fra fase 3-studiene forelå det resistensdata fra baseline og tidspunkt for virologisk svikt for 62 (av totalt 72) tilfeller av virologisk svikt i

rilpivirinegruppen. I denne analysen var de resistens-assosierte mutasjonene (RAMs) som var forbundet med NNRTI-resistens ved minst 2 tilfeller av virologisk svikt med rilpivirine, V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. Nærvær av mutasjonene V90I og V189I ved baseline påvirket ikke responsen i disse studiene. E138K-substitusjonen oppsto hyppigst ved rilpivirinbehandling, vanligvis i kombinasjon med M184I-substitusjon. Ved analyse i uke 48 hadde 31 av de 62 tilfellene av virologisk svikt med rilpivirin samtidige NNRTI- og NRTI-RAMs, og 17 av disse 31 hadde kombinasjonen E138K og M184I. De vanligste mutasjonene var de samme ved analysene i uke 48 og uke 96.

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

Hos behandlingsnaïve pediatriske forsøkspersoner i alderen 12 til under 18 år

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

Hos behandlingsnaïve pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 til under 12 år

Ved endelig resistensanalyse av TMC278-C213 kohort 2 ble det observert rilpivirin-RAMs hos 83,3 % (5/6) av forsøkspersoner med genotypiske data etter baseline; av disse oppsto 2/6 de første 48 ukene, og 4 forsøkspersoner med rilpivirin-RAMs hadde også minst 1 behandlingsrelatert NRTI-RAM ved siste tidspunkt med genotypiske data etter baseline.

Hos virologisk supprimerte pediatriske forsøkspersoner i alderen 2 til under 12 år

I TMC278HTX2002-studien fikk ingen forsøkspersoner virologisk svikt og ingen behandlingsrelatert resistens ble observert.

Basert på vurdering av alle tilgjengelige *in vitro*- og *in vivo*-data hos behandlingsnaïve forsøkspersoner, er det sannsynlig at nærvær av følgende resistens-assosierte mutasjoner ved baseline vil påvirke rilpivirins aktivitet: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I og M230L. Disse rilpivirin-assosierte mutasjonene bør kun være veiledende for bruk av EDURANT i den behandlingsnaïve populasjonen. Disse resistens-assosierte mutasjonene er kun observert i *in vivo* data fra behandlingsnaïve forsøkspersoner og kan derfor ikke benyttes til å forutsi aktiviteten til rilpivirin hos forsøkspersoner som har hatt virologisk svikt på et antiretroviralt behandlingsregime.

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

Kryssresistens

Seterettet NNRTI mutant virus

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

Rekombinante kliniske kulturer

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

Behandlingsnaïve hiv-1-smittede voksne pasienter

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

Påvirkning av elektrokardiogram

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksen populasjon

Behandlingsnaïve voksne forsøkspersoner

Bevis for effekten av rilpivirin er basert på analyse av 96-ukers data fra 2 randomiserte, dobbeltblindede, fase 3-studier med aktiv kontroll, TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE). Studiene hadde identisk design, med unntak av bakgrunnsregimet (BR). I effektanalysen i uke 96 ble virologisk responsgrad [bekreftet ikke målbar virusmengde (< 50 hiv-1-RNA kopier/ml)] sammenlignet hos pasienter som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig i tillegg til et BR, og pasienter som fikk efavirenz 600 mg én gang daglig i tillegg til et BR. Det ble observert tilsvarende effekt av rilpivirin i begge studier som viste at det ikke var dårligere enn efavirenz.

Antiretroviral behandlingsnaïve hiv-1-smittede pasienter med plasma hiv-1-RNA ≥ 5000 kopier/ml ble inkludert og testet for følsomhet overfor N(t)RTIs og fravær av spesifikke NNRTI resistens-assosierte mutasjoner. I ECHO var BR begrenset til N(t)RTIs, tenofoviridisoproksilfumarat pluss emtricitabin. I THRIVE besto BR av 2 utprøvervalgte N(t)RTIs: tenofoviridisoproksilfumarat pluss emtricitabin eller zidovudin pluss lamivudin eller abakavir pluss lamivudin. I ECHO var randomiseringen stratifisert etter virusmengde ved baselintesting. I THRIVE var randomiseringen stratifisert etter virusmengde ved baselintesting og N(t)RTI BR.

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

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

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

BR = bakgrunnsregime

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

Tabell 4: Virologisk resultat hos voksne forsøkspersoner i ECHO- og THRIVE-studiene (analyse av sammenslåtte data i uke 48 (primær) og uke 96, ITT-TLOVR*)						
	Resultat av analyse i uke 48			Resultat av analyse i uke 96		
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Observert forskjell (95 % KI)[±]	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Observert forskjell (95 % KI)[±]
Respons (bekreftet < 50 hiv-1-RNA kopier/ml) ^{§#}	84,3 % (578/686)	82,3 % (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6 % (532/686)	77,6 % (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Non-respons						
Virologisk svikt [†]						
Totalt	9,0 % (62/686)	4,8 % (33/682)	ND	11,5 % (79/686)	5,9 % (40/682)	ND
≤ 100 000	3,8 % (14/368)	3,3 % (11/330)	ND	5,7 % (21/368)	3,6 % (12/329)	ND
> 100 000	15,1 % (48/318)	6,3 % (22/352)	ND	18,2 % (58/318)	7,9 % (28/353)	ND
Dødsfall	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Seponert på grunn av bivirkning	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND
Seponert av annen årsak enn bivirkning [‡]	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND

Respons pr. subkategori						
Ved bakgrunns-NRTI						
Tenofovir/emtricitabin	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)	-0,4 % (-5,4; 4,6)
Zidovudin/lamivudin	87,1 % (88/101)	80,6 % (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2 % (82/101)	76,7 % (79/103)	4,5 % (-6,8; 15,7)
Abakavir/lamivudin	88,6 % (31/35)	84,8 % (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1 % (27/35)	84,8 % (28/33)	-7,7 % (-26,7; 11,3)
Ved baseline virusmengde (kopier/ml)						
≤ 100 000	90,2 % (332/368)	83,6 % (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0 % (309/368)	79,9 % (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100 000	77,4 % (246/318)	81,0 % (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1 % (223/318)	75,4 % (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
Ved baseline CD4 mengde (x 10⁶ celler/l)						
< 50	58,8 % (20/34)	80,6 % (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9 % (19/34)	69,4 % (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4 % (156/194)	81,7 % (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1 % (138/194)	74,9 % (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9 % (272/313)	82,4 % (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5 % (252/313)	79,5 % (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3 % (130/144)	82,9 % (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4 % (123/144)	78,7 % (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

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

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

± Basert på normal tilnærming

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

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

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

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

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

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

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

Resistens overfor rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<i>Efavirenz-behandlede</i>				
Resistens overfor emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistens overfor efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

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

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

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

Studie TMC278-C204 var en randomisert fase 2b-studie med aktiv kontroll med antiretroviral behandlingsnaïve hiv-1-smittede voksne pasienter bestående av 2 deler: en innledende delvis blindet dose-stipulerende del [(rilpivirin)-blindet for doser] opp til 96 ukers varighet, etterfulgt av en langvarig og åpen del. I den åpne delen av studien ble alle pasienter opprinnelig randomisert til én av tre doser av rilpivirin behandlet med rilpivirin 25 mg én gang daglig i tillegg til et BR, straks dosen til fase 3-studiene var valgt. Pasienter i kontrollgruppen fikk efavirenz 600 mg én gang daglig i tillegg til et BR gjennom hele studien. BR besto av 2 utprøvervalgte N(t)RTIs: zidovudin pluss lamivudin eller tenofovidisoproksilfumarat pluss emtricitabin.

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Behandlingsnaïve pediatriske forsøkspersoner i alderen 12 til under 18 år

Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av rilpivirin 25 mg én gang daglig, i kombinasjon med et utprøvervalgt BR inneholdende to NRTIs, ble evaluert i studie TMC278-C213 kohort 1, en åpen fase 2-studie med én behandlingsgruppe, med antiretroviral behandlingsnaïve hiv-1-smittede ungdom som veide minst 32 kg. Denne analysen omfattet 36 pasienter som hadde fullført minst 48 ukers behandling eller seponert tidligere.

De 36 forsøkspersonene hadde en median alder på 14,5 år (spredning: 12 til 17 år), og det var 55,6 % jenter, 88,9 % svarte og 11,1 % asiatiske. Median baseline plasma hiv-1-RNA var 4,8 log₁₀ kopier/ml, og median baseline CD4+-tall var 414×10^6 celler/l (spredning: 25 til 983×10^6 celler/l).

Tabell 6 oppsummerer virologiske resultater i uke 48 og uke 240 i studie TMC278-C213 kohort 1. Seks forsøkspersoner seponerte på grunn av virologisk svikt frem til uke 48, og 3 forsøkspersoner

seponerte etter uke 48. Én forsøksperson hadde seponert på grunn av en bivirkning i uke 48, og ingen flere forsøkspersoner hadde seponert på grunn av bivirkninger i analysen i uke 240.

Tabell 6: Virologisk resultat hos ungdom i TMC278-C213 kohort 1 – analyse i uke 48 og uke 240, ITT-TLOVR*		
	Uke 48 N = 36	Uke 240 N = 32
Respons (bekreftet < 50 hiv-1- RNA kopier/ml) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100 000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100 000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Non-respons		
Virologisk svikt [±]		
Totalt	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100 000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100 000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
Økning i CD4 ⁺ -celletall (gjennomsnitt)	201,2 x 10 ⁶ celler/l	113,6 x 10 ⁶ celler/l

N = antall forsøkspersoner pr. behandlingsgruppe.

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

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

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

Behandlingsnaive pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 til under 12 år

Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av rilpivirin i vektjusterte doser på 12,5, 15 og 25 mg én gang daglig, i kombinasjon med et utprøvervalgt BR inneholdende to NRTIs, ble evaluert i studie TMC278-C213 kohort 2, en åpen fase 2-studie med én behandlingsgruppe, med antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 til under 12 år som veide minst 17 kg. Uke 48-analysen omfattet 18 forsøkspersoner, 17 (94,4 %) forsøkspersoner fullførte 48 ukers behandlingsperiode, og 1 (5,6 %) forsøksperson avsluttet studien tidlig fordi et virologisk endepunkt var nådd. De 18 forsøkspersonene hadde en median alder på 9,0 år (spredning 6 til 11 år), og median vekt ved baseline var 25 kg (spredning 17 til 51 kg). Det var 88,9 % svarte og 38,9 % var jenter. Median baseline virusmengde i plasma var 55 400 (spredning 567-149 000) kopier/ml, og median absolutt baseline CD4⁺-tall var 432,5 x 10⁶ celler/l (spredning 12-2068 x 10⁶ celler/l).

Antall forsøkspersoner med hiv-1-RNA < 50 kopier/ml i uke 48 var 13/18 (72,2 %), mens 3/18 (16,7 %) forsøkspersoner hadde hiv-1-RNA ≥ 50 kopier/ml i uke 48. To forsøkspersoner manglet data for virusmengde i uke 48 men fortsatte i studien. Virusmengden hos disse 2 forsøkspersonene var < 50 kopier/ml etter uke 48. Median økning i CD4⁺-tall fra baseline var 220 x 10⁶ celler/l (spredning - 520 til 635 x 10⁶ celler/l) i uke 48.

Virologisk suppresserte pediatriske forsøkspersoner i alderen 2 til under 12 år

Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av rilpivirin i vektjusterte doser på 12,5, 15 og 25 mg, i kombinasjon med et utprøvervalgt BR, ble evaluert i TMC278HTX2002, en åpen fase 2-studie med én behandlingsgruppe hos virologisk suppresserte hiv-1-smittede pediatriske forsøkspersoner i alderen 2 til under 12 år som veide minst 10 kg. Alle deltakere fullførte 48 ukers behandling.

De 26 forsøkspersonene hadde en median alder på 9,9 år, 61,5 % var gutter, 50 % svarte, 26,9 % asiatiske og 23,1 % hvite. Median vekt ved baseline var 28,1 kg (spredning 16 til 60 kg). Baseline hiv-1-virusmengde i plasma var ikke målbar (< 50 kopier/ml) hos 25 (96,2 %) forsøkspersoner, og 1 (3,8 %) forsøksperson hadde baseline virusmengde i plasma ≥ 50 kopier/ml (125 kopier/ml). Median absolutt baseline CD4⁺-tall var $881,5 \times 10^6$ celler/l (spredning 458 til 1327×10^6 celler/l).

Alle 26 forsøkspersoner behandlet med rilpivirin (i kombinasjon med BR) var virologisk suppresserte (virusmengde i plasma < 50 kopier/ml) i uke 48. Median endring i CD4⁺-tall fra baseline var $-27,5 \times 10^6$ celler/l (spredning -275 til 279×10^6 celler/l) i uke 48.

Graviditet

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaper er undersøkt hos voksne, friske forsøkspersoner og hos antiretroviral behandlingsnaïve og virologisk suppresserte hiv-1-smittede pasienter ≥ 6 år som veide ≥ 16 kg. Rilpivirineksponeringen var vanligvis lavere hos hiv-1-smittede pasienter enn hos friske forsøkspersoner.

Absorpsjon

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

Effekt av mat på absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Rilpivirins farmakokinetikk hos antiretroviral behandlingsnaive eller virologisk suppresserte hiv-1-smittede pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og fikk det anbefalte vektbaserte doseringsregimet av rilpivirin, var sammenlignbar eller høyere (dvs. AUC er 39 % høyere, basert på farmakokinetiske modeller) enn det som ble oppnådd hos behandlingsnaive hiv-1-smittede voksne pasienter.

Rilpivirins farmakokinetikk hos pediatriske pasienter under 6 år eller som veier mindre enn 16 kg, er ikke formelt undersøkt hos pasienter.

Eldre personer

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

Kjønn

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

Etnisitet

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Rilpivirins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nyreinsuffisiens. Nyreutskillelse av rilpivirin er ubetydelig. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom bør EDURANT brukes med forsiktighet, da plasmakonsentrasjonen kan være økt på grunn av endret legemiddelabsorpsjon, distribusjon og/eller metabolisme sekundært til nyredysfunksjon. Hos pasienter

med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom bør kombinasjonen av EDURANT og en sterk CYP3A-hemmer kun brukes dersom nytten oppveier risikoen. Da rilpivirin er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det lite sannsynlig at det i signifikant grad vil bli fjernet ved hemodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Graviditet og postpartum

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

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

Studier av reproduksjonstoksikologi

Dyrestudier har ikke gitt holdepunkter for relevant embryo- eller fostertoksisitet eller påvirkning av reproduksjonsfunksjon. Rilpivirin var ikke teratogent hos rotte og kanin. Eksponeringen (basert på AUC) som ikke ga embryoføtale bivirkninger (NOAEL) hos rotte og kanin var henholdsvis 15 og 70 ganger høyere enn eksponeringen hos mennesker (minimum 12 års alder som veier mer enn 32 kg) ved anbefalt dose på 25 mg én gang daglig

Karsinogenese og mutagenese

Rilpivirin ble utredet for karsinogent potensial ved oral sondeadministrasjon hos mus og rotte i inntil 104 uker. Ved de laveste testede dosene i karsinogenitetsstudiene var systemisk rilpivirineksponering (basert på AUC) mer enn 12 ganger (mus) og mer enn 1,4 ganger (rotte) høyere enn forventet eksponering hos mennesker ved en dose på 25 mg én gang daglig. Hos rotte var det ingen legemiddelrelaterte svulster. Hos mus testet rilpivirin positivt for hepatocellulære svulster hos både hanner og hunner. De hepatocellulære funnene hos mus kan være gnagerspesifikke.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium (E468)
Povidon K30 (E1201)
Polysorbat 20
Silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose (E460)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdrasjering

Laktosemonohydrat
Hyppromellose 2910 6 mPa.s (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol 3000
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot lys. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/736/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. november 2011

Dato for siste fornyelse: 22. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

EDURANT 2,5 mg dispergerbare tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dispergerbare tablett inneholder rilpivirinhydroklorid tilsvarende 2,5 mg rilpivirin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dispergerbare tablett inneholder 5,51 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett

Hvit til nesten hvit, rund 6,5 mm, preget med “TMC” på den ene siden og “PED” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

EDURANT, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er indisert ved behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1-infeksjon) hos pediatriske pasienter i alderen 2 til under 18 år som veier minst 14 kg til mindre enn 25 kg, uten kjente mutasjoner forbundet med resistens overfor klassen av ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI-klassen), og med virusmengde $\leq 100\,000$ hiv-1-RNA kopier/ml (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Den anbefalte dosen av EDURANT hos pediatriske pasienter i alderen 2 til under 18 år er basert på kroppsvekt (se tabell 1). EDURANT 2,5 mg dispergerbare tabletter skal kun gis til pediatriske pasienter som veier minst 14 kg og mindre enn 25 kg. EDURANT **skal dispergeres i vann og skal tas sammen med et måltid** (se pkt. 5.2).

Tabell 1: Anbefalt dose av EDURANT hos pediatriske pasienter

Kroppsvekt	Dose (én gang daglig med et måltid)
14 kg eller mer til under 20 kg	12,5 mg én gang daglig (fem 2,5 mg dispergerbare tabletter)
20 kg eller mer til under 25 kg	15 mg én gang daglig (seks 2,5 mg dispergerbare tabletter)

Filmdrasjerte tabletter

EDURANT er også tilgjengelig som EDURANT 25 mg tabletter. EDURANT 25 mg filmdrasjerte tabletter skal gis til pediatriske og voksne pasienter som veier minst 25 kg. En forskjell i biotilgjengelighet av 1 x 25 mg filmdrasjert tablett og 10 x 2,5 mg dispergerbare tabletter ble observert, og de kan derfor ikke erstatte hverandre.

Glemt dose

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

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av EDURANT hos barn i alderen under 2 år eller som veier mindre enn 14 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Graviditet

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

Administrasjonsmåte

EDURANT dispergerbare tabletter **skal dispergeres i vann og skal tas sammen med et måltid** (se pkt. 5.2). Pasienten skal ikke tygge eller svelge EDURANT dispergerbare tabletter hele. For å lette administreringen kan den dispergerte blandingen fortynnes med følgende typer drikke eller myk mat: vann, melk, appelsinjuice eller eplemos. Følgende instruksjoner skal følges:

- Legg tablettene i en kopp, tilsett 5 ml (1 teskje) romtemperert vann. Ikke knus tablettene.
- Sving koppen lett for å dispergere tablettene. Blandingen vil begynne å bli grumsete.
- Innta alt tilberedt legemiddel umiddelbart eller tilsett ytterligere 5 ml (1 teskje) av enten vann eller noe av følgende for å lette administreringen: melk, appelsinjuice eller eplemos som er romtemperert før bruk. Sving koppen og innta alt legemiddel umiddelbart. En skje kan brukes ved behov.
- Sørg for at hele dosen tas og at det ikke er noe legemiddel igjen i koppen. Tilsett ved behov ytterligere 5 ml (1 teskje) vann eller samme drikke (melk, appelsinjuice) eller eplemos, sving koppen og drikk umiddelbart.

Pasienten skal ta legemiddeldosen umiddelbart. Dersom den ikke tas umiddelbart, skal blandingen kastes, og en ny legemiddeldose skal tilberedes.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Virologisk svikt og resistensutvikling

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

I analysen av sammenslåtte effektdata fra fase 3-studiene TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE) hos voksne over 96 uker, hadde pasienter behandlet med rilpivirin med *baseline* virusmengde > 100 000 hiv-1-RNA kopier/ml, en økt risiko for virologisk svikt (18,2 % med rilpivirin vs. 7,9 % med efavirenz) sammenlignet med pasienter med baseline virusmengde ≤ 100 000 hiv-1-RNA kopier/ml (5,7 % med rilpivirin vs. 3,6 % med efavirenz). Større risiko for virologisk svikt hos pasientene i rilpiviringruppen ble observert i de første 48 ukene av studiene (se pkt. 5.1). Pasienter med baseline virusmengde > 100 000 hiv-1-RNA kopier/ml som fikk virologisk svikt, utviste en høyere forekomst av resistens overfor klassen av ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI-klassen) som følge av behandling. Det var flere pasienter som fikk virologisk svikt med rilpivirin som også utviklet lamivudin/emtricitabin-assosiert resistens sammenlignet med dem som fikk virologisk svikt med efavirenz (se pkt. 5.1).

Funn hos ungdom og pediatriske pasienter i studie TMC278-C213 samsvarte generelt med disse data. Ingen tilfeller av virologisk svikt ble observert i studie TMC278HTX2002 (for detaljer, se pkt. 5.1).

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

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

Kardiovaskulært

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

Immun t reaktivering ssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter som har alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon overfor asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener og påfølgende alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er vanligvis

observert de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii*. Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig.

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

Graviditet

Ved graviditet skal EDURANT kun brukes dersom mulig fordel berettiger mulig risiko. Lavere eksponering av rilpivirin ble observert når rilpivirin 25 mg én gang daglig ble tatt under graviditet. I fase 3-studiene har lavere rilpivirineksponering, tilsvarende det som er sett under graviditet, vært forbundet med økt risiko for virologisk svikt, og virusmengden bør derfor overvåkes nøye (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt bør bytte til et annet ART-regime overveies.

Viktig informasjon om noen av innholdstoffene i EDURANT

EDURANT inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker rilpivirineksponering

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

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

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

Legemidler som påvirkes av bruk av rilpivirin

Det er lite sannsynlig at rilpivirin i den anbefalte dosen vil ha noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for legemidler som metaboliseres av CYP-enzymene.

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

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

Bekreftede og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er presentert i tabell 2.

Interaksjonstabell

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Interaksjoner mellom rilpivirin og legemidler som gis samtidig er presentert i tabell 2 (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔”, ikke relevant som “NA”, konfidensintervall som “KI”).

Tabell 2: INTERAKSJONER OG DOSEANBEFALINGER SAMMEN MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon Endring i geometrisk gjennomsnitt (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
hiv NRTIs/N[t]/RTIs		
Didanosin* [#] 400 mg én gang daglig	didanosin AUC ↑ 12 % didanosin C _{min} NA didanosin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig. Didanosin skal tas minst to timer før eller minst fire timer etter rilpivirin.
Tenofovirdisoproksil* # 245 mg én gang daglig	tenofovir AUC ↑ 23 % tenofovir C _{min} ↑ 24 % tenofovir C _{max} ↑ 19 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Andre NRTIs (abakavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin)	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er forventet.	Dosejustering er ikke nødvendig.
hiv NNRTIs		
NNRTIs (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Ikke undersøkt.	Det er ikke anbefalt å bruke rilpivirin sammen med andre NNRTIs.
hiv PIs – brukt sammen med en lav dose ritonavir		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg én gang daglig	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % (hemming av CYP3A-enzymet)	Samtidig bruk av rilpivirin og ritonavir-forsterkede PIs medfører økt plasmakonsentrasjon av rilpivirin, men dosejustering er ikke nødvendig.
Lopinavir/ritonavir (myk gelkapsel)* [#] 400/100 mg to ganger daglig	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11 % lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52 % rilpivirin C _{min} ↑ 74 % rilpivirin C _{max} ↑ 29 % (hemming av CYP3A-enzymet)	
Andre forsterkede PIs (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakonavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ikke undersøkt.	
hiv PIs – uten samtidig bruk av en lav dose ritonavir		
Uforsterkede PIs (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ikke undersøkt. Økt eksponering av rilpivirin er forventet. (hemming av CYP3A-enzymet)	Dosejustering er ikke nødvendig.

CCR5-antagonister		
Maraviroc	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er forventet.	Dosejustering er ikke nødvendig.
<i>hiv Integraseoverføringshemmere</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9 % raltegravir C _{min} ↑ 27 % raltegravir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Andre antivirale midler		
Ribavirin	Ikke undersøkt. Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner er forventet.	Dosejustering er ikke nødvendig.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
ANDRE LEGEMIDLER		
ANTIKNVULSIVA		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med disse antikonvulsiva da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOTIKA AV AZOLTYPEN		
Ketokonazol*# 400 mg én gang daglig	ketokonazol AUC ↓ 24 % ketokonazol C _{min} ↓ 66 % ketokonazol C _{max} ↔ (Induksjon av CYP3A på grunn av høy rilpivirin-dose i studien) rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin C _{min} ↑ 76 % rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (hemming av CYP3A-enzymet)	Ved anbefalte doser én gang daglig er ikke dosejustering nødvendig når rilpivirin brukes samtidig med ketokonazol.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av EDURANT og antimykotika av azoltypen kan medføre økt plasmakonsentrasjon av rilpivirin. (hemming av CYP3A-enzymet)	Dosejustering er ikke nødvendig.

ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin* [#] 600 mg én gang daglig	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NA rifampicin C _{max} ↔ 25-desacetyl-rifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetyl-rifampicin C _{min} NA 25-desacetyl-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C _{min} ↓ 89 % rilpivirin C _{max} ↓ 69 % (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med rifampicin da samtidig bruk sannsynligvis kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med rifapentin da samtidig bruk sannsynligvis kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
MAKROLIDANTIBIOTIKA		
Klaritromycin Erytromycin	Ikke undersøkt. Økt eksponering av rilpivirin er forventet. (hemming av CYP3A-enzymet)	Hvis mulig, bør alternativer som azitromycin vurderes.
GLUKOKORTIKOIDER		
Deksametason (systemisk, unntatt som en enkeltdose)	Ikke undersøkt. Doseavhengig reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin bør ikke brukes sammen med systemisk deksametason (unntatt som en enkeltdose) da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3). Alternativer bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol* [#] 20 mg én gang daglig	omeprazol AUC ↓ 14 % omeprazol C _{min} NA omeprazol C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↓ 40 % rilpivirin C _{min} ↓ 33 % rilpivirin C _{max} ↓ 40 % (reduisert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med protonpumpehemmere da samtidig bruk sannsynligvis kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (reduisert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	
H ₂ -RESEPTORANTAGONISTER		
Famotidin* [#] 40 mg enkeltdose tatt 12 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 9 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↔	Kombinasjonen av rilpivirin og H ₂ -reseptorantagonister

Famotidin*# 40 mg enkeltdose tatt 2 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 76 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↓ 85 % (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	bør brukes med spesiell forsiktighet. Det bør kun benyttes H ₂ -reseptorantagonister som kan gis én gang daglig.
Famotidin*# 40 mg enkeltdose tatt 4 timer etter rilpivirin	rilpivirin AUC ↑ 13 % rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↑ 21 %	En streng doseringsplan med inntak av H ₂ -reseptorantagonister minst 12 timer før eller minst 4 timer etter rilpivirin bør benyttes.
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Ikke undersøkt. (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	
ANTACIDA		
Antacida (f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat)	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (redusert absorpsjon på grunn av økt pH i ventrikkelen)	Kombinasjonen av rilpivirin og antacida bør brukes med spesiell forsiktighet. Antacida bør kun tas minst 2 timer før eller minst 4 timer etter rilpivirin.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Metadon* 60-100 mg én gang daglig, individuell dose	R(-) metadon AUC ↓ 16 % R(-) metadon C _{min} ↓ 22 % R(-) metadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * basert på historiske kontroller	Dosejustering er ikke nødvendig ved oppstart av samtidig bruk av metadon og rilpivirin. Klinisk overvåking er imidlertid anbefalt da det kan være nødvendig å justere vedlikeholdsbehandling med metadon hos enkelte pasienter.
ANTIARYTMIKA		
Digoksin*	digoksin AUC ↔ digoksin C _{min} NA digoksin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran eteksilat	Ikke undersøkt. En risiko for økning av dabigatrans plasmakonsentrasjon kan ikke utelukkes. (hemming av intestinal P-gp)	Kombinasjonen av rilpivirin og dabigatran eteksilat bør brukes med forsiktighet.
ANTIDIABETIKA		
Metformin* 850 mg enkeltdose	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
URTEPREPARATER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøkt. Signifikant reduksjon av rilpivirins plasmakonsentrasjon er forventet. (induksjon av CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke brukes sammen med produkter som inneholder Johannesurt da samtidig bruk kan medføre tap av terapeutisk effekt av rilpivirin (se pkt. 4.3).

ANALGETIKA		
Paracetamol* [#] 500 mg enkeltdose	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
ORALE ANTIKONSEPTIVA		
Etinyløstradiol* 0,035 mg én gang daglig Noretindron* 1 mg én gang daglig	etinyløstradiol AUC ↔ etinyløstradiol C _{min} ↔ etinyløstradiol C _{max} ↑ 17 % noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * basert på historiske kontroller	Dosejustering er ikke nødvendig.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Atorvastatin* [#] 40 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Dosejustering er ikke nødvendig.
FOSFODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5)-HEMMERE		
Sildenafil* [#] 50 mg enkeltdose	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} NA sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosejustering er ikke nødvendig.
Vardenafil Tadalafil	Ikke undersøkt.	Dosejustering er ikke nødvendig.

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

[#] Denne interaksjonsstudien er utført med høyere dose enn anbefalte doser for rilpivirin for å vurdere maksimal effekt på legemidler som brukes samtidig. Doseringsanbefalingen gjelder anbefalt dose av rilpivirin én gang daglig.

[†] Denne interaksjonsstudien er utført med en høyere dose enn de anbefalte dosene for rilpivirin.

QT-forlengende legemidler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300-1 000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av rilpivirin (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Lavere rilpivirineksponering er observert under graviditet, og virusmengden bør derfor overvåkes nøye.

Dyrestudier indikerer ingen reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Hvis nødvendig kan bruk av rilpivirin under graviditet vurderes.

Amming

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

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I det kliniske utviklingsprogrammet (1 368 pasienter i de kontrollerte fase 3-studiene TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE)), fikk 55,7 % av forsøkspersonene minst én bivirkning (se pkt. 5.1). De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 2 %) med i det minste moderat intensitet, var depresjon (4,1 %), hodepine (3,5 %), søvnløshet (3,5 %), utslett (2,3 %) og abdominalsmerter (2,0 %). De hyppigste alvorlige behandlingsrelaterte bivirkningene ble rapportert hos 7 (1,0 %) pasienter som fikk rilpivirin. Median eksponeringstid for pasienter i rilpivirigruppen og efavirenzgruppen var henholdsvis 104,3 og 104,1 uker. De fleste bivirkningene forekom i de første 48 ukene av behandlingen.

Utvalgte behandlingsrelaterte kliniske laboratorieavvik (grad 3 eller grad 4), vurdert som bivirkninger, rapportert hos pasienter behandlet med EDURANT, var økt pankreasamylase (3,8 %), økt ASAT (2,3 %), økt ALAT (1,6 %), økt LDL-kolesterol (fastende, 1,5 %), redusert antall leukocytter (1,2 %), økt lipase (0,9 %), økt bilirubin (0,7 %), økte triglyserider (fastende, 0,6 %), redusert hemoglobin (0,1 %), redusert trombocytall (0,1 %) og økt totalkolesterol (fastende, 0,1 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert hos voksne pasienter behandlet med rilpivirin er oppsummert i tabell 3. Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvenskategori er bivirkningene presentert etter synkende forekomst.

Tabell 3: Bivirkninger rapportert hos antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede voksne pasienter behandlet med rilpivirin (samlede data fra analyse i uke 96 av fase 3 ECHO- og THRIVE-studiene) N = 686		
Organklasser	Frekvenskategori	Bivirkninger (rilpivirin + BR)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	vanlige	redusert antall hvite blodlegemer redusert hemoglobin redusert trombocytall
Fortyrrelser i immunsystemet	mindre vanlige	immunt reaktiveringssyndrom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	svært vanlige	økt total kolesterol (fastende) økt LDL-kolesterol (fastende)
	vanlige	redusert appetitt økte triglyserider (fastende)
Psykiatriske lidelser	svært vanlige	søvnløshet
	vanlige	unormale drømmer depresjon søvnforstyrrelser nedstemthet
Nevrologiske sykdommer	svært vanlige	hodepine svimmelhet
	vanlige	somnolens
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	kvalme økt pankreasamylase
	vanlige	abdominal smerter oppkast økt lipase abdominalt ubehag munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier	svært vanlige	økt transaminase
	vanlige	økt bilirubin
Hud- og underhudssykdommer	vanlige	utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	tretthet

BR = bakgrunnsregime

N = antall forsøkspersoner

Laboratieavvik

I rilpiviringsgruppen i analysen i uke 96 i fase 3 ECHO- og THRIVE-studiene var gjennomsnittlig endring fra baseline i total kolesterol (fastende) 5 mg/dl, HDL-kolesterol (fastende) 4 mg/dl, LDL-kolesterol (fastende) 1 mg/dl og triglyserider (fastende) -7 mg/dl.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon overfor asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon (12 til under 18 år)

TMC278-C213 kohort 1

Sikkerhetsvurderingen er basert på uke 48-analysen i den åpne fase 2-studien med én behandlingsgruppe, TMC278-C213 kohort 1, hvor 36 antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede ungdom som veide minst 32 kg fikk rilpivirin (25 mg én gang daglig) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.1). Median eksponeringstid for pasienter var 63,5 uker. Det var ingen pasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Ingen nye bivirkninger ble identifisert sammenlignet med de som er sett hos voksne.

De fleste bivirkningene var grad 1 eller 2. De vanligste bivirkningene rapportert i studie TMC278-C213 kohort 1 (alle grader, mer enn eller lik 10 %) var hodepine (19,4 %), depresjon (19,4 %), søvnighet (13,9 %) og kvalme (11,1 %). Ingen grad 3-4 laboratorieavvik for ASAT/ALAT eller grad 3-4 bivirkninger med økte transaminaser ble rapportert.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble påvist i uke 240-analysen i TMC278-C213 kohort 1-studien hos ungdom.

Pediatrisk populasjon (2 til under 12 år)

TMC278-C213 kohort 2

Kohort 2 i den åpne fase 2-studien med én behandlingsgruppe, TMC278 C213, ble designet for å evaluere sikkerhet av rilpivirin i vektjusterte doser på 12,5, 15 og 25 mg én gang daglig hos antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede pasienter (6 til under 12 år som veide minst 17 kg) (se pkt. 5.1). Median eksponeringstid for pasienter i uke 48-analysen (inkludert forlengelse etter uke 48) var 69,5 (spredning 35 til 218) uker.

Alle bivirkninger var milde eller moderate. Bivirkninger rapportert hos minst 2 deltakere, uavhengig av alvorlighetsgrad, var: redusert appetitt (3/18, 16,7 %), oppkast (2/18, 11,1 %), økt ALAT (2/18, 11,1 %), økt ASAT (2/18, 11,1 %) og utslett (2/18, 11,1 %). Det var ingen pasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Ingen nye bivirkninger ble identifisert sammenlignet med de som er sett hos voksne.

TMC278HTX2002

Den åpne fase 2-studien med én behandlingsgruppe, TMC278HTX2002, ble designet for å evaluere sikkerhet av rilpivirin i vektjusterte doser på 12,5, 15 og 25 mg én gang daglig hos virologisk supprimerte hiv-1-smittede pasienter (2 til under 12 år som veide minst 10 kg) (se pkt. 5.1). Median eksponeringstid for pasienter i uke 48-analysen var 48,4 (spredning 47 til 52) uker.

Alle bivirkninger var milde eller moderate. Bivirkninger rapportert hos minst 2 deltakere, uavhengig av alvorlighetsgrad, var: oppkast (4/26, 15,4 %), abdominalsmerter (3/26, 11,5 %), kvalme (2/26, 7,7 %), økt ALAT (3/26, 11,5 %), økt ASAT (2/26, 7,7 %) og redusert appetitt (2/26, 7,7 %). Det var ingen pasienter som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Ingen nye bivirkninger ble identifisert sammenlignet med de som er sett hos voksne.

Sikkerhet og effekt av rilpivirin hos barn under 2 år eller som veier mindre enn 14 kg har ikke blitt fastslått.

Andre spesielle populasjoner

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Rilpivirin har vist aktivitet overfor laboratoriestammer av villtype hiv-1 i en akuttinfisert T-cellelinje med en median EC_{50} -verdi for hiv-1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Selv om rilpivirin har vist begrenset *in vitro*-aktivitet overfor hiv-2 med EC_{50} -verdier fra 2 510 til 10 830 nM (920 til 3 970 ng/ml), er behandling av hiv-2 infeksjon med rilpivirin ikke anbefalt i fravær av kliniske data.

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

Resistens

I cellekultur

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

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

Hos behandlingsnaïve voksne forsøkspersoner

I resistensanalysen ble det brukt en bredere definisjon av virologisk svikt enn i den primære effektanalysen. Ved samlet resistensanalyse i uke 48 fra fase 3-studiene forelå det resistensdata fra baseline og tidspunkt for virologisk svikt for 62 (av totalt 72) tilfeller av virologisk svikt i

rilpiviringsgruppen. I denne analysen var de resistens-assosierte mutasjonene (RAMs) som var forbundet med NNRTI-resistens ved minst 2 tilfeller av virologisk svikt med rilpivirine, V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. Nærvær av mutasjonene V90I og V189I ved baseline påvirket ikke responsen i disse studiene. E138K-substitusjonen oppsto hyppigst ved rilpivirinbehandling, vanligvis i kombinasjon med M184I-substitusjon. Ved analyse i uke 48 hadde 31 av de 62 tilfellene av virologisk svikt med rilpivirin samtidige NNRTI- og NRTI-RAMs, og 17 av disse 31 hadde kombinasjonen E138K og M184I. De vanligste mutasjonene var de samme ved analysene i uke 48 og uke 96.

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

Hos behandlingsnaïve pediatriske forsøkspersoner i alderen 12 til under 18 år

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

Hos behandlingsnaïve pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 til under 12 år

Ved endelig resistensanalyse av TMC278-C213 kohort 2 ble det observert rilpivirin-RAMs hos 83,3 % (5/6) av forsøkspersoner med genotypiske data etter *baseline*; av disse oppsto 2/6 de første 48 ukene, og 4 forsøkspersoner med rilpivirin-RAMs hadde også minst 1 behandlingsrelatert NRTI-RAM ved siste tidspunkt med genotypiske data etter *baseline*.

Hos virologisk supprimerte pediatriske forsøkspersoner i alderen 2 til under 12 år

I TMC278HTX2002-studien fikk ingen forsøkspersoner virologisk svikt, og ingen behandlingsrelatert resistens ble observert.

Basert på vurdering av alle tilgjengelige *in vitro*- og *in vivo*-data hos behandlingsnaïve forsøkspersoner, er det sannsynlig at nærvær av følgende resistens-assosierte mutasjoner ved *baseline* vil påvirke rilpivirins aktivitet: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I og M230L. Disse rilpivirin-assosierte mutasjonene bør kun være veiledende for bruk av EDURANT i den behandlingsnaïve populasjonen. Disse resistens-assosierte mutasjonene er kun observert i *in vivo* data fra behandlingsnaïve forsøkspersoner og kan derfor ikke benyttes til å forutsi aktiviteten til rilpivirin hos forsøkspersoner som har hatt virologisk svikt på et antiretroviralt behandlingsregime.

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

Kryssresistens

Seterettet NNRTI mutant virus

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

Rekombinante kliniske kulturer

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

Behandlingsnaïve hiv-1-smittede voksne pasienter

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

Påvirkning av elektrokardiogram

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksen populasjon

Behandlingsnaïve voksne forsøkspersoner

Bevis for effekten av rilpivirin er basert på analyse av 96-ukers data fra 2 randomiserte, dobbeltblindede, fase 3-studier med aktiv kontroll, TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE). Studiene hadde identisk design, med unntak av bakgrunnsregimet (BR). I effektanalysen i uke 96 ble virologisk responsgrad [bekreftet ikke målbar virusmengde (< 50 hiv-1-RNA kopier/ml)] sammenlignet hos pasienter som fikk rilpivirin 25 mg én gang daglig i tillegg til et BR, og pasienter som fikk efavirenz 600 mg én gang daglig i tillegg til et BR. Det ble observert tilsvarende effekt av rilpivirin i begge studier som viste at det ikke var dårligere enn efavirenz.

Antiretroviral behandlingsnaïve hiv-1-smittede pasienter med plasma hiv-1-RNA $\geq 5\,000$ kopier/ml ble inkludert og testet for følsomhet overfor N(t)RTIs og fravær av spesifikke NNRTI resistens-assosierte mutasjoner. I ECHO var BR begrenset til N(t)RTIs, tenofoviridisoproksilfumarat pluss emtricitabin. I THRIVE besto BR av 2 utprøvede N(t)RTIs: tenofoviridisoproksilfumarat pluss emtricitabin eller zidovudin pluss lamivudin eller abakavir pluss lamivudin. I ECHO var randomiseringen stratifisert etter virusmengde ved baselintesting. I THRIVE var randomiseringen stratifisert etter virusmengde ved baselintesting og N(t)RTI BR.

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

Ved samlet analyse av ECHO og THRIVE var demografiske- og baselineparametre balansert mellom rilpivirigruppen og efavirenzgruppen. Tabell 4 viser utvalgte sykdomsparametre ved *baseline* hos pasientene i rilpivirin- og efavirenzgruppen.

Tabell 4: Sykdomsparametre ved baseline hos antiretroviral behandlingenaive hiv-1-smittede voksne forsøkspersoner i ECHO- og THRIVE-studiene (samlet analyse)		
	Samlede data fra ECHO- og THRIVE-studiene	
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
Sykdomsparametre ved baseline		
Median baseline plasma hiv-1-RNA (spredning), log ₁₀ kopier/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Median baseline CD4 ⁺ -celletall (spredning), x 10 ⁶ celler/l	249 (1-888)	260 (1-1 137)
Prosentandel av forsøkspersoner med: samtidig hepatitt B/C-virusinfeksjon	7,3 %	9,5 %
Prosentandel av pasienter med følgende bakgrunnsregimer:		
tenofovirdisoproksilfumarat pluss emtricitabin	80,2 %	80,1 %
zidovudin pluss lamivudin	14,7 %	15,1 %
abakavir pluss lamivudin	5,1 %	4,8 %

BR = bakgrunnsregime

Tabell 5 viser resultater fra effektanalysene i uke 48 og uke 96 hos pasienter behandlet med rilpivirin og pasienter behandlet med efavirenz fra samlede data fra ECHO- og THRIVE-studiene. Responsgrad (bekreftet ikke målbar virusmengde < 50 hiv-1 RNA kopier/ml) i uke 96 var sammenlignbar i rilpivirigruppen og efavirenzgruppen. Insidensen av virologisk svikt var høyere i rilpivirigruppen enn i efavirenzgruppen i uke 96, men de fleste tilfellene av virologisk svikt oppsto i løpet av de første 48 ukene av behandlingen. Seponering som følge av bivirkninger var hyppigere i efavirenzgruppen enn i rilpivirigruppen i uke 96. De fleste av disse seponeringene forekom i løpet av første 48 ukene av behandlingen.

Tabell 5: Virologisk resultat hos voksne forsøkspersoner i ECHO- og THRIVE-studiene (analyse av sammenslåtte data i uke 48 (primær) og uke 96, ITT-TLOVR*)						
	Resultat av analyse i uke 48			Resultat av analyse i uke 96		
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Observert forskjell (95 % KI)[±]	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Observert forskjell (95 % KI)[±]
Respons (bekreftet < 50 hiv-1-RNA kopier/ml) ^{§#}	84,3 % (578/686)	82,3 % (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6 % (532/686)	77,6 % (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Non-respons						
Virologisk svikt [†]						
Totalt	9,0 % (62/686)	4,8 % (33/682)	ND	11,5 % (79/686)	5,9 % (40/682)	ND
≤ 100 000	3,8 % (14/368)	3,3 % (11/330)	ND	5,7 % (21/368)	3,6 % (12/329)	ND
> 100 000	15,1 % (48/318)	6,3 % (22/352)	ND	18,2 % (58/318)	7,9 % (28/353)	ND
Dødsfall	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Seponert på grunn av bivirkning	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND
Seponert av annen årsak enn bivirkning [‡]	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND

Respons pr. subkategori						
Ved bakgrunns-NRTI						
Tenofovir/emtricitabin	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)	-0,4 % (-5,4; 4,6)
Zidovudin/lamivudin	87,1 % (88/101)	80,6 % (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2 % (82/101)	76,7 % (79/103)	4,5 % (-6,8; 15,7)
Abakavir/lamivudin	88,6 % (31/35)	84,8 % (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1 % (27/35)	84,8 % (28/33)	-7,7 % (-26,7; 11,3)
Ved baseline virusmengde (kopier/ml)						
≤ 100 000	90,2 % (332/368)	83,6 % (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0 % (309/368)	79,9 % (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100 000	77,4 % (246/318)	81,0 % (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1 % (223/318)	75,4 % (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
Ved baseline CD4 mengde (x 10⁶ celler/l)						
< 50	58,8 % (20/34)	80,6 % (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9 % (19/34)	69,4 % (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4 % (156/194)	81,7 % (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1 % (138/194)	74,9 % (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9 % (272/313)	82,4 % (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5 % (252/313)	79,5 % (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3 % (130/144)	82,9 % (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4 % (123/144)	78,7 % (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

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

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

± Basert på normal tilnærming

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

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

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

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

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

Fra resistensanalysen i uke 96 av de sammenslåtte dataene er resistensresultatene for pasientene med protokolldefinert virologisk svikt og parrede genotyper (baseline og svikt) vist i tabell 6.

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

Resistens overfor rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<i>Efavirenz-behandlede</i>				
Resistens overfor emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistens overfor efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

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

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

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

Studie TMC278-C204 var en randomisert fase 2b-studie med aktiv kontroll med antiretroviral behandlingsnaïve hiv-1-smittede voksne pasienter bestående av 2 deler: en innledende delvis blindet dose-stipulerende del [(rilpivirin)-blindet for doser] opp til 96 ukers varighet, etterfulgt av en langvarig og åpen del. I den åpne delen av studien ble alle pasienter opprinnelig randomisert til én av tre doser av rilpivirin behandlet med rilpivirin 25 mg én gang daglig i tillegg til et BR, straks dosen til fase 3-studiene var valgt. Pasienter i kontrollgruppen fikk efavirenz 600 mg én gang daglig i tillegg til et BR gjennom hele studien. BR besto av 2 utprøvervalgte N(t)RTIs: zidovudin pluss lamivudin eller tenofoviridisoproksilfumarat pluss emtricitabin.

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Behandlingsnaïve pediatriske forsøkspersoner i alderen 12 til under 18 år

Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av rilpivirin 25 mg én gang daglig, i kombinasjon med et utprøvervalgt BR inneholdende to NRTIs, ble evaluert i studie TMC278-C213 kohort 1, en åpen fase 2-studie med én behandlingsgruppe, med antiretroviral behandlingsnaïve hiv-1-smittede ungdom som veide minst 32 kg. Denne analysen omfattet 36 pasienter som hadde fullført minst 48 ukers behandling eller seponert tidligere.

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

Tabell 7 oppsummerer virologiske resultater i uke 48 og uke 240 i studie TMC278-C213 kohort 1. Seks forsøkspersoner seponerte på grunn av virologisk svikt frem til uke 48, og 3 forsøkspersoner

seponerte etter uke 48. Én forsøksperson hadde seponert på grunn av en bivirkning i uke 48, og ingen flere forsøkspersoner hadde seponert på grunn av bivirkninger i analysen i uke 240.

Tabell 7: Virologisk resultat hos ungdom i TMC278-C213 kohort 1 – analyse i uke 48 og uke 240, ITT-TLOVR*		
	Uke 48 N = 36	Uke 240 N = 32
Respons (bekreftet < 50 hiv-1- RNA kopier/ml) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100 000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100 000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Non-respons		
Virologisk svikt [±]		
Totalt	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100 000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100 000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
Økning i CD4 ⁺ -celletall (gjennomsnitt)	201,2 x 10 ⁶ celler/l	113,6 x 10 ⁶ celler/l

N = antall forsøkspersoner pr. behandlingsgruppe.

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

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

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

Behandlingsnaive pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 til under 12 år

Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av rilpivirin i vektjusterte doser på 12,5, 15 og 25 mg én gang daglig, i kombinasjon med et utprøvervalgt BR inneholdende to NRTIs, ble evaluert i studie TMC278-C213 kohort 2, en åpen fase 2-studie med én behandlingsgruppe, med antiretroviral behandlingsnaive hiv-1-smittede pediatriske forsøkspersoner i alderen 6 til under 12 år som veide minst 17 kg. Uke 48-analysen omfattet 18 forsøkspersoner, 17 (94,4 %) forsøkspersoner fullførte 48 ukers behandlingsperiode, og 1 (5,6 %) forsøksperson avsluttet studien tidlig fordi et virologisk endepunkt var nådd. De 18 forsøkspersonene hadde en median alder på 9,0 år (spredning 6 til 11 år), og median vekt ved baseline var 25 kg (spredning 17 til 51 kg). Det var 88,9 % svarte og 38,9 % var jenter. Median baseline virusmengde i plasma var 55 400 (spredning 567-149 000) kopier/ml, og median absolutt baseline CD4⁺-tall var 432,5 x 10⁶ celler/l (spredning 12-2 068 x 10⁶ celler/l).

Antall forsøkspersoner med hiv-1-RNA < 50 kopier/ml i uke 48 var 13/18 (72,2 %), mens 3/18 (16,7 %) forsøkspersoner hadde hiv-1-RNA ≥ 50 kopier/ml i uke 48. To forsøkspersoner manglet data for virusmengde i uke 48 men fortsatte i studien. Virusmengden hos disse 2 deltakere var < 50 kopier/ml etter uke 48. Median økning i CD4⁺-tall fra baseline var 220 x 10⁶ celler/l (spredning - 520 til 635 x 10⁶ celler/l) i uke 48.

Virologisk suppresserte pediatriske forsøkspersoner (2 til under 12 år)

Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av rilpivirin i vektjusterte doser på 12,5, 15 og 25 mg én gang daglig, i kombinasjon med et utprøvervalgt BR, ble evaluert i TMC278HTX2002, en åpen fase 2-studie med én behandlingsgruppe hos virologisk suppresserte hiv-1-smittede pediatriske forsøkspersoner i alderen 2 til under 12 år som veide minst 10 kg. Alle deltakere fullførte 48 ukers behandling.

De 26 forsøkspersonene hadde en median alder på 9,9 år, 61,5 % var gutter, 50 % svarte, 26,9 % asiatiske og 23,1 % hvite. Median vekt ved baseline var 28,1 kg (spredning 16 til 60 kg). *Baseline* hiv-1-virusmengde i plasma var ikke målbar (< 50 kopier/ml) hos 25 (96,2 %) forsøkspersoner, og 1 (3,8 %) deltaker hadde baseline virusmengde i plasma $\geq$ 50 kopier/ml (125 kopier/ml). Median absolutt baseline CD4⁺-tall var $881,5 \times 10^6$ celler/l (spredning 458 til $1\,327 \times 10^6$ celler/l).

Alle 26 forsøkspersoner behandlet med rilpivirin (i kombinasjon med BR) var virologisk suppresserte (virusmengde i plasma < 50 kopier/ml) i uke 48. Median endring i CD4⁺-tall fra *baseline* var $-27,5 \times 10^6$ celler/l (spredning - 275 til 279×10^6 celler/l) i uke 48.

Graviditet

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaper er undersøkt hos voksne, friske forsøkspersoner og hos antiretroviral behandlingsnaïve og virologisk suppresserte hiv-1-smittede pasienter $\geq$ 6 år som veide $\geq$ 16 kg. Rilpivirineksponeringen var vanligvis lavere hos hiv-1-smittede pasienter enn hos friske forsøkspersoner.

Absorpsjon

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

Effekt av mat på absorpsjon

Rilpivirineksponeringen var ca. 40 % lavere etter inntak av EDURANT i fastende tilstand i forhold til ved et måltid med normalt kaloriinnhold (533 kcal) eller et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold (928 kcal). Når EDURANT ble tatt sammen med kun proteinrik ernæringsdrikk, var eksponeringen 50 % lavere enn når det ble tatt sammen med et måltid. EDURANT skal tas sammen med et måltid for å oppnå optimal absorpsjon.

Administrasjon av 2,5 mg tabletter dispergert i vann i fastende tilstand eller etter inntak av yoghurt medførte henholdsvis 31 % og 28 % lavere eksponering sammenlignet med administrasjon etter et måltid med normalt kaloriinnhold (533 kcal). Inntak av EDURANT i fastende tilstand eller sammen med kun ernæringsdrikk eller yoghurt kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av rilpivirin, som eventuelt kan redusere den terapeutiske effekten av EDURANT (se pkt. 4.2).

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Rilpivirins farmakokinetikk hos antiretroviral behandlingsnaive eller virologisk suppresserte hiv-1-smittede pediatriske pasienter i alderen 6 år til under 18 år som veide minst 16 kg og fikk det anbefalte vektbaserte doseringsregimet av rilpivirin, var sammenlignbar eller høyere (dvs. AUC er 39 % høyere, basert på farmakokinetiske modeller) enn det som ble oppnådd hos behandlingsnaive hiv-1-smittede voksne pasienter.

Rilpivirins farmakokinetikk hos pediatriske pasienter under 6 år eller som veier mindre enn 16 kg, er ikke formelt undersøkt hos pasienter.

Kjønn

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

Etnisitet

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Rilpivirins farmakokinetikk er ikke undersøkt hos pasienter med nyreinsuffisiens. Nyreutskillelse av rilpivirin er ubetydelig. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom bør EDURANT brukes med forsiktighet, da plasmakonsentrasjonen kan være økt på grunn av endret legemiddelabsorpsjon, distribusjon og/eller metabolisme sekundært til nyredysfunksjon. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom bør kombinasjonen av EDURANT og en

sterk CYP3A-hemmer kun brukes dersom nytten oppveier risikoen. Da rilpivirin er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det lite sannsynlig at det i signifikant grad vil bli fjernet ved hemodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Graviditet og postpartum

Eksposeringen av totalt rilpivirin etter inntak av rilpivirin 25 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime var lavere under graviditet (tilsvarende i 2. og 3. trimester) sammenlignet med postpartum (se tabell 8). Reduksjonen i de farmakokinetiske parametrene for ubundet (dvs. aktivt) rilpivirin under graviditet sammenlignet med postpartum var mindre uttalt enn for totalt rilpivirin.

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

Tabell 8: Farmakokinetiske resultater for totalt rilpivirin etter administrering av rilpivirin 25 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, i 2. trimester av graviditet, 3. trimester av graviditet og postpartum			
Farmakokinetikken til totalt rilpivirin (gjennomsnitt ± standardavvik, t_{max} : median [spredning])	Postpartum (6-12 uker) (n = 11)	2. trimester av graviditet (n = 15)	3. trimester av graviditet (n = 13)
C_{min} , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max} , t	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.t/ml	2 714 ± 1 535	1 792 ± 711	1 762 ± 662

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

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

Studier av reproduksjonstoksikologi

Dyrestudier har ikke gitt holdepunkter for relevant embryo- eller fostertoksisitet eller påvirkning av reproduksjonsfunksjon. Rilpivirin var ikke teratogent hos rotte og kanin. Eksposeringen (basert på AUC) som ikke ga embryoføtale bivirkninger (NOAEL) hos rotte og kanin var henholdsvis 15 og 70 ganger høyere enn eksposeringen hos mennesker (eldre enn 12 år) ved anbefalt dose.

Karsinogenese og mutagenese

Rilpivirin ble utredet for karsinogent potensial ved oral sondeadministrasjon hos mus og rotte i inntil 104 uker. Ved de laveste testede dosene i karsinogenitetsstudiene var systemisk rilpivirineksponering (basert på AUC) mer enn 12 ganger (mus) og mer enn 1,4 ganger (rotte) høyere enn forventet eksponering hos mennesker ved anbefalt dose. Hos rotte var det ingen legemiddelrelaterte svulster. Hos mus testet rilpivirin positivt for hepatocellulære svulster hos både hanner og hunner. De hepatocellulære funnene hos mus kan være gnagerspesifikke.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Krysskarmellosenatrium (E468)
Laktosemonohydrat
Mannitol (E421)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Polysorbat 20
Povidon K30 (E1201)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Natriumstearylfumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu-Alu perforert endose barnesikret blisterpakning med et tørkemiddel integrert i det indre laget og et avrivable deksel av Alu/papirfolie. Hver blisterpakning inneholder 10 x 1 dispergerbare tabletter. Hver eske inneholder 90 x 1 dispergerbare tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/736/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

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

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

EDURANT 25 mg filmdrasjerte tabletter
rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/736/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

edurant 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer} [produktkode]
SN {nummer} [serienummer]
NN {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjør det mulig å
identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

EDURANT 25 mg filmdrasjerte tabletter
rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/736/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTMARKETSLØSING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE 2,5 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

EDURANT 2,5 mg dispergerbare tabletter
rilpivirin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder rilpivirinhydroklorid tilsvarende 2,5 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 x 1 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Røres ut i væske.
Skal ikke tygges.
Skal ikke svelges hele.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/736/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

edurant 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer} [produktkode]
SN {nummer} [serienummer]
NN {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjør det mulig å
identifisere legemidlet]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 2,5 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

EDURANT 2,5 mg dispergerbare tabletter
rilpivirin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EDURANT 25 mg filmdrasjerte tabletter rilpivirin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva EDURANT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker EDURANT
3. Hvordan du bruker EDURANT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer EDURANT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva EDURANT er og hva det brukes mot

EDURANT inneholder rilpivirin som brukes til behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv-infeksjon). Det tilhører en gruppe hiv-legemidler som kalles ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIs). EDURANT virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din.

EDURANT brukes sammen med andre hiv-legemidler til behandling av voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg og er smittet med hiv.

Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker EDURANT

Bruk ikke EDURANT dersom du er allergisk overfor rilpivirin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Bruk ikke EDURANT i kombinasjon med noen av følgende legemidler, da de kan påvirke måten EDURANT eller de andre legemidlene virker:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin (legemidler til behandling av epilepsi og forebygging av anfall).
- rifampicin og rifapentin (legemidler til behandling av visse bakterieinfeksjoner som tuberkulose).
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpumpehemmere, legemidler til forebygging og behandling av magesår, halsbrann eller sure oppstøt).
- deksametason (et kortikosteroid som brukes ved en rekke tilstander som betennelser og allergiske reaksjoner) når det inntas via munnen eller injiseres, unntatt som enkeltdose.
- produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) (et naturlegemiddel som brukes mot depresjon).

Rådfør deg med legen din om alternativer dersom du bruker noe av dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker EDURANT.

EDURANT kurerer ikke hiv-infeksjon. Det er en del av en behandling som reduserer virusmengden i blodet.

EDURANT har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne aldersgruppen, vennligst diskuter bruk av EDURANT med legen din.

Fortell legen om din situasjon

Forsikre deg om at du har sjekket følgende punkter og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har eller har hatt **leverproblemer**, inkludert hepatitt B og/eller C, og/eller **nyreproblemer**. Legen kan vurdere hvor alvorlig lever- eller nyresykdommen er før det avgjøres om du kan ta EDURANT.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (for eksempel feber, frysninger, svetting). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvæv) også forekomme etter at du har startet med legemidler for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- Fortell legen dersom du bruker legemidler som kan medføre livstruende uregelmessig hjerterytme (*Torsade de Pointes*).

Barn

EDURANT er ikke til bruk hos barn under 2 år eller som veier mindre enn 14 kg, da det ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og EDURANT

Du må ta EDURANT sammen med andre hiv-legemidler. Legen forteller deg hvilke hiv-legemidler som kan kombineres med EDURANT og sammen vil dere finne ut av hvilken kombinasjon som passer best for dine behov. Følg legens instruksjoner nøyaktig.

Noen legemidler kan påvirke mengden av EDURANT i blodet når de tas samtidig med EDURANT.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er ikke anbefalt å kombinere EDURANT med andre ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIs) som delavirdin, efavirenz, etravirin og nevirapin.

Virkningen av EDURANT eller andre legemidler kan påvirkes hvis du bruker EDURANT sammen med noen av følgende legemidler. Informer legen dersom du bruker:

- rifabutin (et legemiddel til behandling av visse bakterieinfeksjoner). Dersom du bruker dette legemidlet mens du tar EDURANT, skal du lese nøye hvordan du skal ta EDURANT i avsnitt 3 "Instruksjoner for riktig bruk hos voksne og ungdom (fra 12 år til under 18 år)".
- klaritromycin, erytromycin (antibiotika).
- cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (H₂-reseptorantagonister som brukes til å behandle mage- eller tarmsår eller brukes til å lindre halsbrann på grunn av sure oppstøt). Dersom du bruker noen av disse legemidlene skal du lese nøye hvordan du skal ta dem i avsnitt 3 "Instruksjoner for riktig bruk hos voksne og ungdom (fra 12 år til under 18 år)".
- antacida (brukes til behandling av sykdom forbundet med syre i magen, for eksempel aluminium/magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat). Dersom du bruker noen av disse

legemidlene skal du lese nøye hvordan du skal ta dem i avsnitt 3 “Instrukser for riktig bruk hos voksne og ungdom (fra 12 år til under 18 år)”.

- metadon (brukes til å behandle narkotikaabstinenser og avhengighet).
- dabigatran eteksilat (antikoagulantia).

Snakk med lege dersom du bruker noen av legemidlene listet opp ovenfor.

Graviditet og amming

Fortell det til legen din med én gang dersom du er gravid eller dersom du planlegger å bli gravid.

Gravide kvinner skal diskutere bruk av EDURANT med legen sin.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen din så snart som mulig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

Kjøring og bruk av maskiner

Enkelte pasienter kan oppleve tretthet, svimmelhet og søvnighet under behandling med EDURANT.

Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du føler deg trøtt, svimmel eller søvnig mens du bruker EDURANT.

EDURANT inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

EDURANT inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker EDURANT

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Instrukser for riktig bruk hos voksne, ungdom og barn (som veier minst 25 kg)

EDURANT er også tilgjengelig som dispergerbare tabletter til barn og ungdom i alderen 2 til under 18 år som veier minst 14 kg og mindre enn 25 kg (**se egne instruksjoner for bruk**). Filmbrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter er ikke det samme. Du skal ikke erstatte en 25 mg filmbrasjert tablett med ti 2,5 mg dispergerbare tabletter.

Den anbefalte dosen av EDURANT er én tablett én gang daglig.

EDURANT **skal tas sammen med et måltid**. Et måltid er viktig for å få riktig mengde virkestoff i kroppen. Ernæringsdrikk (f.eks. proteinrik) alene erstatter ikke et måltid.

Det er fire situasjoner som krever spesiell oppmerksomhet:

1. **Hvis du bruker rifabutin** (et legemiddel til behandling av visse bakterieinfeksjoner), ta to EDURANT-tabletter én gang daglig. Dersom du slutter å bruke rifabutin, skal du ta én EDURANT-tablett én gang daglig. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.
2. **Hvis du bruker et syrenøytraliserende legemiddel** (et legemiddel som brukes til å behandle sykdom relatert til magesyre, som aluminium- / magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat). Ta dette legemidlet minst 2 timer før eller minst 4 timer etter EDURANT (se pkt. 2 “Andre legemidler og EDURANT”).
3. **Hvis du bruker en H₂-reseptorantagonist** (legemidler som brukes til å behandle mage- eller tarmsår eller brukes til å lindre halsbrann på grunn av sure oppstøt (som cimetidin, famotidin,

nizatidin eller ranitidin). Ta H₂-reseptorantagonisten minst 12 timer før eller minst 4 timer etter EDURANT (se pkt. 2 “Andre legemidler og EDURANT”). H₂-reseptorantagonister bør ikke tas to ganger daglig. Rådfør deg med legen om en alternativ dosering.

4. **Hvis du bruker didanosin** (et legemiddel som brukes til å behandle hiv-infeksjon), er dosejustering ikke nødvendig. Didanosin skal tas på tom mage minst 2 timer før eller minst 4 timer etter EDURANT (som skal tas sammen med et måltid).

Fjerning av den barnesikre korken



Boksen leveres med en barnesikret kork. Den kan åpnes ved å presse skrukorken ned mens den vrir mot klokken.

Dersom du tar for mye av EDURANT

Kontakt lege eller apotek umiddelbart. I tilfelle av en overdose kan du få hodepine, kvalme, svimmelhet og/eller unormale drømmer.

Dersom du har glemt å ta EDURANT

Hvis du oppdager det **innen 12 timer etter tidpunktet du vanligvis tar EDURANT**, skal du ta tablett så snart som mulig. EDURANT-tabletten skal tas sammen med et måltid. Ta deretter neste dose som vanlig. Hvis du oppdager det **senere enn 12 timer**, skal du utelate den dosen og ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis du kaster opp innen 4 timer etter inntak av EDURANT, skal du ta en ny tablett sammen med et måltid. Hvis du kaster opp mer enn 4 timer etter inntak av EDURANT behøver du ikke ta en ny tablett før det er tid for den neste, planlagte tablett din.

Kontakt legen din hvis du er usikker på hva du skal gjøre hvis du glemmer en dose eller kaster opp.

Dersom du avbryter behandling med EDURANT

Hiv-behandling kurerer ikke hiv-infeksjon! Du må ikke avbryte behandlingen med EDURANT uten å rådføre deg med legen din. Selv om du føler deg bedre, skal du ikke slutte å bruke EDURANT eller de andre hiv-legemidlene. Dette kan øke faren for at viruset utvikler resistens. Snakk med legen din først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (**kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer**):

- hodepine
- kvalme
- problemer med å sovne (søvnløshet)
- svimmelhet
- endringer i rutinemessige leverprøver (transaminaser)
- økt kolesterol og/eller pankreasamylase i blodet

Vanlige (**kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer**):

- unormale drømmer
- utslett
- magesmerter
- depresjon
- uttalt tretthet

- oppkast
- søvnighet
- redusert appetitt
- søvnforstyrrelser
- magebesvær
- nedstemthet
- munntørhet
- lavt antall hvite blodceller og/eller blodplater, redusert hemoglobin i blodet, økte triglyserider, lipase og/eller bilirubin i blodet

Mindre vanlige (**kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer**):

- tegn eller symptomer på betennelse eller infeksjon, for eksempel feber, frysninger, svetting (immun reaktiveringssyndrom)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer EDURANT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalboksen for å beskytte mot lys. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av EDURANT

- Virkestoff er rilpivirin i form av rilpivirinhydroklorid. Hver tablett med EDURANT inneholder rilpivirinhydroklorid tilsvarende 25 mg rilpivirin.
- Andre innholdsstoffer i den filmdrasjerte tablettkjernen er laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium (E468), povidon K30 (E1201), polysorbat 20, silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose (E460) og magnesiumstearat (E470b). Filmdrasjeringen inneholder laktosemonohydrat, hypromellose 2910 6 mPa.s (E464), titandioksid (E171), makrogol 3000 og triacetin (E1518).

Hvordan EDURANT ser ut og innholdet i pakningen

Hvit til offwhite, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett med “TMC” på den ene siden og “25” på den andre siden.

Boks med barnesikret lukkeanordning inneholdende 30 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EDURANT 2,5 mg dispergerbare tabletter rilpivirin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du (eller barnet ditt) begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg (eller barnet ditt). Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine (eller ditt barns).
- Kontakt lege eller apotek dersom du (eller barnet ditt) opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Informasjonen i dette pakningsvedlegget er til deg eller barnet ditt – men i dette pakningsvedlegget bruker vi vanligvis bare “du/deg”.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva EDURANT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker EDURANT
3. Hvordan du bruker EDURANT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer EDURANT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva EDURANT er og hva det brukes mot

EDURANT inneholder “rilpivirin” som brukes til behandling av infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv-infeksjon). Det tilhører en gruppe hiv-legemidler som kalles ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIs). EDURANT virker ved å redusere mengden hiv i kroppen.

EDURANT brukes sammen med andre hiv-legemidler til behandling av barn og ungdom i alderen 2 til under 18 år som veier minst 14 kg og mindre enn 25 kg, og er smittet med hiv.

Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker EDURANT

Bruk ikke EDURANT dersom du er allergisk overfor rilpivirin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Bruk ikke EDURANT i kombinasjon med noen av følgende legemidler, da de kan påvirke måten EDURANT eller de andre legemidlene virker:

- karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenytoin (legemidler til behandling av epilepsi og forebygging av anfall).
- rifampicin og rifapentin (legemidler til behandling av visse bakterieinfeksjoner som tuberkulose).
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpumpehemmere) (legemidler til forebygging og behandling av magesår, halsbrann eller sure oppstøt).
- deksametason (et kortikosteroid som brukes ved en rekke tilstander som betennelser og allergiske reaksjoner) når det inntas via munnen eller injiseres, unntatt som enkeltdose.
- produkter som inneholder johannesurt (et naturligemiddel som brukes mot depresjon).

Bruk ikke EDURANT dersom noe av dette gjelder deg. Snakk med lege eller apotek før du bruker EDURANT hvis du er usikker. Rådfør deg med legen din om alternativer til legemidlene listet opp ovenfor.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du begynner å bruke EDURANT.

EDURANT kurerer ikke hiv-infeksjon. Det er en del av en behandling som reduserer virusmengden i blodet.

Fortell legen om din situasjon

Forsikre deg om at du har sjekket følgende punkter og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har eller har hatt **leverproblemer**, inkludert hepatitt B og/eller C, og/eller **nyreproblemer**. Legen kan vurdere hvor alvorlig lever- eller nyresykdommen er før det avgjøres om du kan ta EDURANT.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (for eksempel feber, frysninger, svetting). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i bedre stand til å kjempe mot infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvæv) også forekomme etter at du har startet med legemidler for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- Fortell legen dersom du bruker legemidler som kan medføre livstruende uregelmessig hjerterytme (*Torsade de Pointes*).

Barn

Bruk ikke EDURANT til barn under 2 år eller som veier mindre enn 14 kg, da det ikke er undersøkt hos disse pasientene.

Andre legemidler og EDURANT

Du må ta EDURANT sammen med andre hiv-legemidler. Legen forteller deg hvilke hiv-legemidler som kan kombineres med EDURANT og sammen vil dere finne ut av hvilken kombinasjon som passer best for dine behov. Du må følge legens instruksjoner nøye.

Noen legemidler kan påvirke mengden av EDURANT i blodet når de tas samtidig med EDURANT.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er ikke anbefalt å kombinere EDURANT med andre ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIs) som delavirdin, efavirenz, etravirin og nevirapin.

Virkningen av EDURANT eller andre legemidler kan påvirkes hvis du bruker EDURANT sammen med noen av følgende legemidler. Informer legen dersom du bruker:

- antibiotika som klaritromycin, erytromycin.
- cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (H₂-reseptorantagonister som brukes til å behandle mage- eller tarmsår eller brukes til å lindre halsbrann på grunn av sure oppstøt). Dersom du bruker noen av disse legemidlene skal du lese nøye hvordan du skal ta dem i avsnitt 3.
- antacida (brukes til behandling av sykdom forbundet med syre i magen, for eksempel aluminium/magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat). Dersom du bruker noen av disse legemidlene skal du lese nøye hvordan du skal ta dem i avsnitt 3".
- metadon (brukes til å behandle narkotikaabstinenser og avhengighet).
- dabigatran eteksilat (antikoagulantia).

Snakk med lege dersom du bruker noen av legemidlene listet opp ovenfor.

Graviditet og amming

Fortell det til legen din med én gang dersom du er gravid eller dersom du planlegger å bli gravid. Gravide kvinner skal diskutere bruk av EDURANT med legen sin.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen din så snart som mulig.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

Kjøring, sykling og bruk av verktøy eller maskiner

Enkelte pasienter kan oppleve tretthet, svimmelhet og søvnighet under behandling med EDURANT.

- Du må ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner hvis du føler deg trøtt, svimmel eller søvnig mens du bruker EDURANT.

EDURANT inneholder laktose og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker EDURANT

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen eller apoteket forteller deg hvor mange EDURANT dispergerbare tabletter du skal ta. EDURANT dispergerbare **tabletter skal røres ut (dispergeres) i vann og skal tas sammen med et måltid**

- EDURANT er også tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter til barn, ungdom og voksne pasienter som veier minst 25 kg (se egne instruksjoner for bruk). Filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter er ikke det samme. Du skal ikke erstatte en 25 mg filmdrasjert tablett med ti 2,5 mg dispergerbare tabletter.

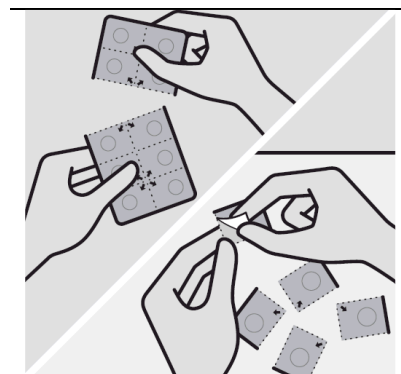
Instruksjoner for bruk

EDURANT dispergerbare tabletter **skal tas sammen med et måltid**. Et måltid er viktig for å få riktig mengde legemiddel i kroppen. Ernæringsdrikk (f.eks. proteinshake) eller yoghurt alene erstatter ikke et måltid.

Tilbered og ta EDURANT dispergerbare tabletter hver dag nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Les disse instruksene nøye før du tar EDURANT dispergerbare tabletter. Legen forteller deg hvor mange EDURANT dispergerbare tabletter du skal ta, basert på vekten din. EDURANT dispergerbare tabletter skal røres ut i vann. Du skal ikke tygge eller svelge tablettene hele.

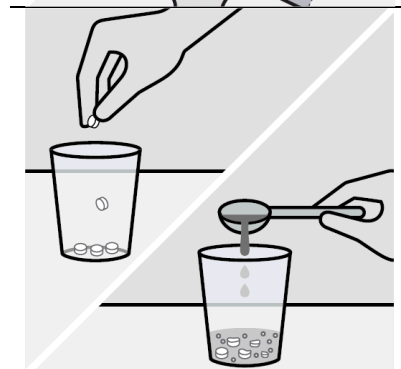
Trinn 1: Tilbered legemidlet

- Tell opp antall tabletter du trenger og riv hver enhet løs fra blisterpakningen langs den stiplede linjen.
- Press ikke tablettene ut av folien, da de kan knuse.
- For hver enhet, riv forsiktig av folien på baksiden i retningen pilen viser.



Trinn 2: Legg tablettene i en kopp

- Legg tablettene forsiktig i en kopp. Ikke knus tablettene.
- Tilsett 5 ml (1 teskje) romtemperert vann i koppen.
- Sving koppen lett for å røre ut tablettene. Blandingen vil begynne å bli grumsete.



Dersom du søler noe av legemidlet, tørk opp sølet. Kast resten av det tilberedte legemidlet og tilbered en ny dose.

Du skal ta legemiddeldosen umiddelbart. Dersom du ikke tar legemidlet umiddelbart, skal du kaste blandingen og tilberede en ny legemiddeldose.

Trinn 3: Inntak av legemidlet

- Innta alt tilberedt legemiddel umiddelbart eller tilsett ytterligere 5 ml (1 teskje) av enten vann eller noe av følgende for å lette inntaket: melk, appelsinjuice eller eplemos som er romtemperert før bruk.
- Sving koppen og innta alt legemiddel umiddelbart. En skje kan brukes ved behov.
- Sørg for at hele dosen tas og at det ikke er noe legemiddel igjen i koppen. Tilsett ved behov ytterligere 5 ml (1 teskje) vann eller samme drikke (melk, appelsinjuice) eller eplemos, sving koppen og drikk umiddelbart.

Det er tre situasjoner som krever spesiell oppmerksomhet. Hvis du bruker:

1. **Et syrenøytraliserende legemiddel** (et legemiddel som brukes til å behandle sykdom relatert til magesyre, som aluminium- / magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat). Ta dette legemidlet enten:
 - minst 2 timer før eller
 - minst 4 timer etter EDURANT (se avsnitt 2 “Andre legemidler og EDURANT”).
2. **En H₂-reseptorantagonist** (legemidler som brukes til å behandle mage- eller tarmsår eller brukes til å lindre halsbrann på grunn av sure oppstøt (som cimetidin, famotidin, nizatidin eller ranitidin). Ta H₂-reseptorantagonisten enten:
 - minst 12 timer før eller
 - minst 4 timer etter EDURANT (se avsnitt 2 “Andre legemidler og EDURANT”).H₂-reseptorantagonister bør ikke tas to ganger daglig. Rådfør deg med legen om en alternativ dosering.

3. **Didanosin** (et legemiddel som brukes til å behandle hiv-infeksjon), er dosejustering ikke nødvendig. Didanosin skal tas på tom mage
- minst to timer før eller
 - minst fire timer etter EDURANT (som skal tas sammen med et måltid).

Dersom du tar for mye av EDURANT

Kontakt lege eller apotek umiddelbart. I tilfelle av en overdose kan du få hodepine, kvalme, svimmelhet og/eller ha unormale drømmer.

Dersom du har glemt å ta EDURANT

Hvis du oppdager det **innen 12 timer etter tidspunktet du vanligvis tar EDURANT**, skal du ta dosen så snart som mulig. EDURANT-tablettene skal tas sammen med et måltid. Ta deretter neste dose som vanlig. Hvis du oppdager det **senere enn 12 timer**, skal du utelate den dosen og ta neste dose som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Kontakt legen din hvis du er usikker på hva du skal gjøre hvis du glemmer en dose.

Dersom du kaster opp etter inntak av EDURANT

Hvis du kaster opp innen 4 timer etter inntak av EDURANT, skal du ta en ny dose sammen med et måltid. Hvis du kaster opp mer enn 4 timer etter inntak av EDURANT behøver du ikke ta en ny dose før det er tid for den neste, planlagte dosen din.

Kontakt legen din hvis du er usikker på hva du skal gjøre hvis du kaster opp etter inntak av dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med EDURANT

Hiv-behandling kurerer ikke hiv-infeksjon! Du må ikke avbryte behandlingen med EDURANT uten å rådføre deg med legen din. Selv om du føler deg bedre, skal du ikke slutte å bruke EDURANT eller andre hiv-legemidler. Dette kan øke faren for at viruset utvikler resistens. Snakk med legen din før du avbryter behandling med dette legemidlet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- hodepine
- kvalme
- problemer med å sovne (søvnløshet)
- svimmelhet
- endringer i rutinemessige leverprøver (transaminaser)
- økt kolesterol og/eller pankreasamylase i blodet

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- unormale drømmer
- utslett
- magesmerter
- depresjon
- uttalt tretthet
- oppkast
- søvnighet
- redusert appetitt
- søvnforstyrrelser
- magebesvær

- nedstemthet
- munntørhet
- lavt antall hvite blodceller og/eller blodplater, redusert hemoglobin i blodet, økte triglyserider, lipase og/eller bilirubin i blodet

Mindre vanlige (**kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer**):

- tegn eller symptomer på betennelse eller infeksjon, for eksempel feber, frysninger, svetting (immun reaktiveringssyndrom)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer EDURANT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av EDURANT

- Virkestoff er "rilpivirin" i form av "rilpivirinhydroklorid". Hver dispergerbare tablett med EDURANT inneholder rilpivirinhydroklorid tilsvarende 2,5 mg rilpivirin.
- Andre innholdsstoffer i den dispergerbare tablett er krysskarmellosenatrium (E468), laktosemonohydrat, mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), polysorbat 20, povidon K30 (E1201), natriumlaurylsulfat (E487) og natriumstearyl fumarat.

Hvordan EDURANT ser ut og innholdet i pakningen

Hvit til nesten hvit, rund 6,5 mm, preget med "TMC" på den ene siden og "PED" på den andre siden

EDURANT 2,5 mg dispergerbare tabletter leveres i perforerte aluminium/aluminium endoseblisterpakninger med integrert tørkemiddel og et avrivablet deksel av aluminiumsfolie. Hver barnesikret blisterpakning inneholder 10 x 1 dispergerbare tabletter. Hver eske inneholder 90 x 1 dispergerbare tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen

Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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