

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EDURANT 25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 56 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EDURANT er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af humant immundefektvirus type 1 (hiv 1)-infektion hos voksne og pædiatriske patienter med en vægt på mindst 25 kg uden kendte mutationer forbundet med resistens over for klassen af non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere (NNRTI), og med en viral load på ≤ 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Den anbefalede dosis af EDURANT til voksne og pædiatriske patienter med en vægt på mindst 25 kg er **én** 25 mg tablet 1 gang dagligt. EDURANT **skal indtages i forbindelse med et måltid** (se pkt. 5.2).

Dispergible tabletter

EDURANT fås også som 2,5 mg dispergible tabletter til pædiatriske patienter fra 2 år til under 18 år, der vejer mindst 14 kg og under 25 kg. Den anbefalede dosis EDURANT til disse pædiatriske patienter er baseret på legemsvægt. Der blev observeret en forskel i biotilgængelighed mellem 1 x 25 mg filmovertrukket tablet og 10 x 2,5 mg dispergible tabletter. De er derfor ikke ombyttelige.

Dosisjustering

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

Glemt dosis

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

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

Særlige populationer

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

EDURANTs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år eller med en vægt på under 14 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Graviditet

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virologisk svigt og udvikling af resistens

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

I den puljede effektanalyse efter 96 uger i fase 3-studierne TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE) hos voksne havde patienter behandlet med rilpivirin, som havde en viral load på > 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml ved *baseline*, en større risiko for virologisk svigt (18,2 % med rilpivirin *versus* 7,9 % med efavirenz) sammenlignet med patienter med en viral load på ≤ 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml ved *baseline* (5,7 % med rilpivirin *versus* 3,6 % med efavirenz). Den større risiko for virologisk svigt hos patienter i rilpivirin-gruppen blev observeret i løbet af de først 48 uger af disse studier (se pkt. 5.1). Patienter med en viral load ved *baseline* på > 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml, som oplevede virologisk svigt, udviste en større rate af resistens opstået efter behandlingsstart over for klassen af non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere (NNRTI). Der var flere patienter, som svigtede virologisk med rilpivirin, end patienter som svigtede virologisk med efavirenz, der udviklede lamivudin/emtricitabin associeret resistens (se pkt. 5.1).

Resultaterne for unge og pædiatriske patienter i studiet TMC278-C213 var generelt på linje med disse data. Der blev ikke observeret nogen virologiske svigt i studie TMC278HTX2002 (se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger).

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

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

Hjerte og kar

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Graviditet

EDURANT bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici. Der blev observeret lavere eksponering for rilpivirin, når rilpivirin 25 mg blev taget én gang daglig under graviditet. I fase 3-studier har lavere rilpivirin-eksponering svarende til den, der ses under graviditet, været forbundet med øget risiko for virologisk svigt, og viral load skal derfor overvåges nøje (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt kan et skift til et andet ART-regimen overvejes.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i EDURANT

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, som påvirker eksponeringen for rilpivirin

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

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

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

Lægemidler, som påvirkes af rilpivirin

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

Rilpivirin hæmmer P-glykoprotein *in vitro* (IC₅₀ er 9,2 µM). I et klinisk studie sås ingen signifikant påvirkning af digoxins farmakokinetik. Det kan dog ikke helt udelukkes, at rilpivirin kan øge eksponeringen for andre lægemidler, der transporteres af P-glykoprotein, og som er mere følsomme for hæmning af P-glykoprotein i tarmen, f.eks. dabigatranetexilat.

Rilpivirin hæmmer transportøren MATE-2K *in vitro* med en IC₅₀ < 2,7 nM. Den kliniske betydning af dette fund kendes ikke for tiden.

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

Interaktionstabel

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

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

Tabel 1: INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middelværdi ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig indgift
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
Hiv-NRTI/N[t]RTI		
Didanosin* [#] 400 mg x 1	didanosin AUC ↑ 12 % didanosin C _{min} IR didanosin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig. Didanosin bør indgives mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter rilpivirin.
Tenofovirdisoproxil* [#] 245 mg x 1	tenofovir AUC ↑ 23 % tenofovir C _{min} ↑ 24 % tenofovir C _{max} ↑ 19 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
Andre NRTI'er (abacavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin)	Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevante lægemiddelinteraktioner.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Hiv-NNRTI		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Ikke undersøgt.	Rilpivirin bør ikke indgives samtidig med andre NNRTI.
Hiv-proteasehæmmere – med samtidig indgift af lavdosis ritonavir		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg x 1	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % (hæmning af CYP3A-enzymet)	Samtidig indgift af rilpivirin og ritonavir-boostede PI øger plasmakoncentrationen af rilpivirin, men dosisjustering er ikke nødvendig.
Lopinavir/ritonavir (blød gelkapsel)* [#] 400/100 mg x 2	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11 % lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52 % rilpivirin C _{min} ↑ 74 % rilpivirin C _{max} ↑ 29 % (hæmning af CYP3A-enzymet)	
Andre boostede PI (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavi r, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ikke undersøgt.	
Hiv-proteasehæmmere – uden samtidig indgift af lavdosis ritonavir		
Ikke-boostede PI (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ikke undersøgt. Der forventes øget eksponering for rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymet)	Dosisjustering ikke nødvendig.

<i>CCR5-hæmmere</i>		
Maraviroc	Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<i>Hiv-integrasehæmmere</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9 % raltegravir C _{min} ↑ 27 % raltegravir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
Andre antivirale midler		
Ribavirin	Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
ANDRE LÆGEMIDLER		
ANTIEPILEPTIKA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med disse antiepileptika, da samtidig indgift kan medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
AZOL-ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol* [#] 400 mg x 1	ketoconazol AUC ↓ 24 % ketoconazol C _{min} ↓ 66 % ketoconazol C _{max} ↔ (induktion af CYP3A pga. høj dosis rilpivirin i studiet) rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin C _{min} ↑ 76 % rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (hæmning af CYP3A enzymer)	Dosisjustering er ikke nødvendig, når rilpivirin (i den anbefalede dosis på 25 mg x 1) indgives sammen med ketoconazol.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Ikke undersøgt. Samtidig brug af EDURANT og azol-antimykotika kan øge plasmakoncentrationen af rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymet)	Dosisjustering ikke nødvendig.
ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBAKTERIER		
Rifabutin* 300 mg x 1 [†]	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 administration af rilpivirin og rifabutin skal dosis af rilpivirin øges fra 25 mg x 1 til 50 mg x 1. Ved seponering af rifabutin skal dosis af rilpivirin nedsættes til 25 mg x 1.

300 mg x 1 (+ 25 mg rilpivirin x 1)	rilpivirin AUC ↓ 42 % rilpivirin C _{min} ↓ 48 % rilpivirin C _{max} ↓ 31 %	
300 mg x 1 (+ 50 mg rilpivirin x 1)	rilpivirin AUC ↑ 16 % rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↑ 43 % * sammenlignet med 25 mg rilpivirin x 1 alene (induktion af CYP3A-enzymet)	
Rifampicin* [#] 600 mg x 1	rilpivirin AUC ↔ rifampicin C _{min} IR rifampicin C _{max} ↔ 25-desacetylrifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetylrifampicin C _{min} IR 25-desacetylrifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C _{min} ↓ 89 % rilpivirin C _{max} ↓ 69 % (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med rifampicin, da samtidig indgift sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med rifapentin, da samtidig indgift sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
MAKROLIDANTIBIOTIKA		
Clarithromycin Erythromycin	Ikke undersøgt. Der forventes øget eksponering for rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymet)	Hvis det er muligt, bør alternativer som azithromycin overvejes.
GLUKOKORTIKOIDER		
Dexamethason (systemisk, undtagen ved enkeltdosering)	Ikke undersøgt. Der forventes dosisafhængige fald i rilpivirins plasmakoncentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin bør ikke anvendes i kombination med systemisk dexamethason (undtagen som en enkeltdosis), da samtidig indgift kan medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3). Alternativer bør overvejes, navnlig ved langtidsbehandling.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol* [#] 20 mg x 1	omeprazol AUC ↓ 14 % omeprazol C _{min} IR omeprazol C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↓ 40 % rilpivirin C _{min} ↓ 33 % rilpivirin C _{max} ↓ 40 % (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med syrepumpe- hæmmere, da samtidig indgift sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).

Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin* [#] 40 mg enkeltdosis taget 12 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 9 % rilpivirin C _{min} IR rilpivirin C _{max} ↔	Samtidig behandling med rilpivirin og en H ₂ -receptorantagonist bør ske med ekstra forsigtighed. Kun H ₂ -receptorantagonister, der kan doseres en gang dagligt, bør anvendes. Der skal foreligge en stringent behandlingsplan, hvor H ₂ -receptorantagonisten skal tages mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter rilpivirin.
Famotidin* [#] 40 mg enkeltdosis taget 2 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 76 % rilpivirin C _{min} IR rilpivirin C _{max} ↓ 85 % (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	
Famotidin* [#] 40 mg enkeltdosis taget 4 timer efter rilpivirin	rilpivirin AUC ↑ 13 % rilpivirin C _{min} IR rilpivirin C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Ikke undersøgt. (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	
ANTACIDA		
Antacida (f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat)	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	Samtidig behandling med rilpivirin og antacida bør ske med ekstra forsigtighed. Antacida bør kun indgives enten mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter rilpivirin.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon* 60-100 mg x 1, individuel dosis	R(-) methadon AUC ↓ 16 % R(-) methadon C _{min} ↓ 22 % R(-) methadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baseret på historiske kontroller	Der kræves ingen dosisjustering ved påbegyndelse af samtidig indgift af methadon og rilpivirin. Klinisk monitorering anbefales dog, da det hos nogle patienter kan være nødvendigt at justere vedligeholdelsesbehandling med methadon.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Ikke undersøgt. Det kan ikke udelukkes, at der er risiko for øget dabigatran-plasmakoncentration. (hæmning af P-gp i tarmen).	Samtidig behandling med rilpivirin og dabigatranetexilat bør ske med forsigtighed.
ANTIDIABETIKA		
Metformin* 850 mg enkeltdosis	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.

NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakonzentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med produkter, der indeholder perikon, da samtidig indgift kan medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol* [#] 500 mg enkeltdosis	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} IR paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg x 1 Norethindron* 1 mg x 1	ethinylestradiol AUC ↔ ethinylestradiol C _{min} ↔ ethinylestradiol C _{max} ↑ 17 % norethindron AUC ↔ norethindron C _{min} ↔ norethindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baseret på historiske kontroller	Dosisjustering ikke nødvendig.
HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE		
Atorvastatin* [#] 40 mg x 1	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Dosisjustering ikke nødvendig.
FOSFODIESTERASE-5-HÆMMERE (PDE5-HÆMMERE)		
Sildenafil* [#] 50 mg enkeltdosis	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} IR sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
Vardenafil Tadalafil	Ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.

* Interaktionen mellem rilpivirin og lægemidlet blev vurderet i et klinisk studie. Alle andre viste lægemiddelinteraktioner er forventede.

[#] Dette interaktionsstudie blev udført med en højere dosis rilpivirin end den anbefalede dosis til vurdering af den maksimale effekt på det samtidigt indgivne lægemiddel. Doseringsanbefalingen gælder for den anbefalede dosis af rilpivirin på 25 mg x 1

[†] Dette interaktionsstudie blev udført med en højere dosis rilpivirin end den anbefalede.

QT-forlængende lægemidler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

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

Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

Amning

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

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

Liste i tabelform over bivirkninger

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

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret hos antiretroviral-naive hiv 1-inficerede voksne patienter behandlet med rilpivirin (pooled data fra analysen i uge 96 i fase 3-studierne ECHO og THRIVE) N = 686

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger (rilpivirin + BR)
Blod og lymfesystem	Almindelige	fald i leukocytaltal fald i hæmoglobin fald i trombocytaltal
Immunsystemet	ikke almindelige	immunreaktiveringssyndrom
Metabolisme og ernæring	meget almindelige	forhøjet totalcholesterol (fastende) forhøjet LDL-cholesterol (fastende)
	Almindelige	nedsat appetit forhøjede triglycerider (fastende)
Psykkiske forstyrrelser	meget almindelige	søvnløshed
	Almindelige	unormale drømme depression søvnforstyrrelser nedsat stemningsleje
Nervesystemet	meget almindelige	hovedpine svimmelhed
	Almindelige	døsighed
Mave-tarm-kanalen	meget almindelige	kvalme forhøjede pankreas-amylaser
	Almindelige	abdominalsmerter opkastning forhøjet lipase abdominalgener mundtørhed
Lever og galdeveje	meget almindelige	forhøjede aminotransferaser
	Almindelige	forhøjet bilirubin
Hud og subkutane væv	Almindelige	udslæt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelige	træthed

BR = baggrundsregime

N = antal forsøgspersoner

Abnorme laboratorieværdier

I rilpivirin-gruppen viste analysen fra uge 96 i fase 3-studierne ECHO og THRIVE en gennemsnitlig ændring fra *baseline* i total-cholesterol (fastende) på 5 mg/dl, i HDL-cholesterol (fastende) på 4 mg/dl, i LDL-cholesterol (fastende) på 1 mg/dl og i triglycerider (fastende) på -7 mg/dl.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for initiering af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun

hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (fra 12 til under 18 år)

TMC278-C213 Kohorte 1

Sikkerhedsvurderingen er baseret på analysen efter 48 uger af det åbne, enkeltarmede fase 2-studie TMC278-C213 Kohorte 1, i hvilket 36 antiretroviral-naive hiv 1-inficerede unge patienter, der vejede mindst 32 kg, fik rilpivirin (25 mg én gang dagligt) i kombination med andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1). Middeleksponeeringsvarigheden for patienterne var 63,5 uger. Der var ingen patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger. Der blev ikke identificeret nye bivirkninger i forhold til dem, der ses hos voksne.

De fleste bivirkninger var af grad 1 eller 2. De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret i studiet TMC278-C213 Kohorte 1 (samtlige grader, over eller lig med 10 %), var hovedpine (19,4 %), depression (19,4 %), døsighed (13,9 %) og kvalme (11,1 %). Der blev ikke indberettet nogen grad 3-4 abnorme laboratorieværdier for ASAT/ALAT eller grad 3-4 bivirkninger med relation til forhøjede aminotransferaser.

Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer i analysen i uge 240 i TMC278-C213 Kohorte 1-studiet hos unge.

Pædiatrisk population (2 år til under 12 år)

TMC278-C213 Kohorte 2

Kohorte 2 i det enkeltarmede, åbne fase 2-studie TMC278-C213 var designet til at evaluere sikkerheden ved de vægtjusterede doser af rilpivirin 12,5 mg, 15 mg og 25 mg én gang dagligt hos antiretroviral-naive hiv 1-inficerede patienter (6 år til under 12 år med en vægt på mindst 17 kg) (se pkt. 5.1). Medianvarigheden af eksponering for patienter i uge 48-analysen (herunder forlængelsen efter uge 48) var 69,5 (interval 35 til 218) uger.

Alle bivirkninger var milde eller moderate. Bivirkninger, der blev rapporteret hos mindst 2 deltagere, uanset sværhedsgrad, var: nedsat appetit (3/18, 16,7 %), opkastning (2/18, 11,1 %), forhøjet ALAT (2/18, 11,1 %), forhøjet ASAT (2/18, 11,1 %) og udslæt (2/18, 11,1 %). Der var ingen patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger. Der blev ikke identificeret nye bivirkninger i forhold til dem, der ses hos voksne.

TMC278HTX2002

Det enkeltarmede, åbne fase 2-studie TMC278HTX2002 var designet til at evaluere sikkerheden ved de vægtjusterede doser af rilpivirin 12,5 mg, 15 mg og 25 mg én gang dagligt hos virologisk suppresserede hiv 1-inficerede patienter (2 år til under 12 år med en vægt på mindst 10 kg) (se pkt. 5.1). Medianvarigheden af eksponering for patienter i uge 48-analysen var 48,4 (interval 47 til 52) uger.

Alle bivirkninger var milde eller moderate. Bivirkninger, der blev rapporteret hos mindst 2 deltagere, uanset sværhedsgrad, var: opkastning (4/26, 15,4 %), abdominalsmerter (3/26, 11,5 %), kvalme (2/26, 7,7 %), forhøjet ALAT (3/26, 11,5 %), forhøjet ASAT (2/26, 7,7 %) og nedsat appetit (2/26, 7,7 %). Der var ingen patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger. Der blev ikke identificeret nye bivirkninger i forhold til dem, der ses hos voksne.

Rilpivirins sikkerhed og virkning hos børn under 2 år eller med en vægt på under 14 kg er ikke klarlagt.

Andre særlige populationer

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik modgift mod overdosering af EDURANT. Erfaringen med overdosering af rilpivirin er begrænset. Symptomer på en overdosis kan omfatte hovedpine, kvalme, svimmelhed og/eller unormale drømme. Behandlingen af overdosering med rilpivirin består af generelle understøttende tiltag, herunder monitorering af vitale tegn og EKG (QT-interval) samt observation af klinisk status. Yderligere behandlingstiltag bør bygge på de kliniske tegn eller følge anbefalingerne fra Giftlinjen, om muligt. Eftersom rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at dialyse kan medføre signifikant eliminering af det aktive stof.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral *in vitro*-aktivitet

Rilpivirin udviste aktivitet mod laboratoriestammer af vildtype hiv 1 i en akut inficeret T-cellelinje med en median EC₅₀-værdi for hiv 1/IIIB på 0,73 nM (0,27 ng/ml). Selv om der med rilpivirin er påvist begrænset *in vitro*-aktivitet mod hiv-2 med EC₅₀-værdier fra 2.510 til 10.830 nM (920 til 3.970 ng/ml), anbefales behandling af hiv-2-infektion med rilpivirin ikke, på grund af fraværet af kliniske data.

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

Resistens

I cellekultur

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

Resistens over for rilpivirin blev fastsat som en ændring (i fold) i EC₅₀-værdien over analysens biologiske skæringspunkt.

Hos behandlingsnaive voksne forsøgspersoner

Til resistensanalysen anvendtes en bredere definition på virologisk svigt end i den primære effektanalyse. I den poolede resistensanalyse fra uge 48 i fase 3-studierne havde 62 (ud af i alt 72) med virologiske svigt i rilpivirin-gruppen resistensdata ved *baseline* og på tidspunktet for svigt. I denne analyse var de resistensassocierede mutationer (RAM) forbundet med NNRTI-resistens, der blev udviklet i mindst 2 af tilfældene med virologisk svigt af rilpivirin, V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. I disse studier blev respons ikke påvirket af tilstedeværelsen af mutationerne V90I og V189I ved *baseline*. E138K-substitutionen fremkom hyppigst under behandling med rilpivirin og sædvanligvis i kombination med M184I-substitutionen. I analysen i uge 48 havde 31 ud af 62 forsøgspersoner med virologisk svigt af rilpivirin samtidig RAM forbundet med NNRTI og NRTI. 17 ud af de 31 havde en kombination af E138K og M184I. De almindeligste mutationer var de samme i uge 48- og uge 96-analyserne.

I den poolede resistensanalyse efter 96 uger sås en lavere hyppighed af virologisk svigt i behandlingsens sidste 48 uger end i de første 48 uger. I analysen af uge 48 til uge 96 forekom der yderligere 24 (3,5 %) og 14 (2,1 %) tilfælde af virologisk svigt i henholdsvis rilpivirin- og efavirenz-gruppen. Af disse virologiske svigt forekom henholdsvis 9 ud af 24 og 4 ud af 14 hos forsøgspersoner med en viral load på < 100.000 kopier/ml ved *baseline*.

Hos behandlingsnaive pædiatriske forsøgspersoner fra 12 år til under 18 år

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

Hos behandlingsnaive pædiatriske forsøgspersoner fra 6 år til under 12 år

I den endelige resistensanalyse af TMC278-C213 Kohorte 2 sås der rilpivirin-RAM hos 83,3 % (5/6) af forsøgspersonerne med genotypedata efter *baseline*. Af disse forekom 2/6 inden for de første 48 uger, og 4 forsøgspersoner med rilpivirin-RAM havde også mindst 1 behandlingsrelateret NRTI RAM på det sidste tidspunkt efter *baseline* med genotypedata.

Hos virologisk supprimerede pædiatriske forsøgspersoner fra 2 år til under 12 år

I TMC278HTX2002-studiet oplevede ingen forsøgspersoner virologisk svigt, og der blev ikke observeret nogen behandlingsrelateret resistens.

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

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

Krydsresistens

Site-directed NNRT-mutant virus

I et panel af 67 hiv 1-rekombinante laboratoriestammer med en resistensassocieret mutation ved RT-positioner forbundet med NNRTI-resistens, herunder de hyppigst sete K103N og Y181C, viste rilpivirin antiviral aktivitet mod 64 (96 %) af disse stammer. De enkelte resistensassocierede

mutationer forbundet med tab af følsomhed over for rilpivirin var: K101P, Y181I og Y181V. K103N-substitutionen alene medførte ikke nedsat følsomhed for rilpivirin, men kombinationen af K103N og L100I medførte en syvdobbelte reduktion af følsomheden for rilpivirin.

Rekombinante kliniske isolater

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

Behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter

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

Effekt på elektrokardiogram

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

Ved undersøgelse af supratherapeutiske doser på 75 mg x 1 og 300 mg x 1 af rilpivirin til raske voksne var de højeste gennemsnitlige tidsmæssigt afstemte (95 % øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF-interval i forhold til placebo efter *baseline*korrektur henholdsvis 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) ms. *Steady state*-indgift af rilpivirin 75 mg x 1 og 300 mg x 1 resulterede i et gennemsnitligt C_{max} på henholdsvis ca. 2,6 og 6,7 gange højere end det gennemsnitlige C_{max} ved *steady state*, der blev observeret med den anbefalede dosis på 25 mg x 1 af rilpivirin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksen population

Behandlingsnaive voksne forsøgspersoner

Evidensen for effekten af rilpivirin er baseret på analyse af data efter 96 uger fra 2 randomiserede, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase 3-studier, TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE). Studierne var identiske med hensyn til design bortset fra baggrundsregimet (BR). I effektanalysen efter 96 uger blev den virologiske responsrate (konfirmeret udetekterbar viral load (< 50 hiv 1-RNA-kopier/ml)) vurderet hos patienter behandlet med rilpivirin 25 mg x 1 ud over et baggrundsregime *versus* patienter behandlet med efavirenz 600 mg x 1 ud over et baggrundsregime. Sammenlignelig effekt blev påvist for rilpivirin i hvert af studierne, hvilket påviste noninferioritet i forhold til efavirenz.

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

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

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

Tabel 3: Sygdomskarakteristika ved *baseline* for antiretroviral-naive hiv 1-inficerede voksne forsøgspersoner i studierne ECHO og THRIVE (pooled analyse)

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

BR = baggrundsregime

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

Tabel 4: Virologisk resultat hos voksne forsøgspersoner i studierne ECHO og THRIVE (pooled data i uge 48 (primær analyse) og uge 96; ITT-TLOVR[®])

	Resultat af analysen i uge 48			Resultat af analysen i uge 96		
	Rilpivirin + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Observeret difference (95 % CI) [±]	Rilpivirin + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Observeret difference (95 % CI) [±]
Respons (konfirmeret < 50 hiv 1-RNA- kopier/ml) ^{§#}	84,3 % (578/686)	82,3 % (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6 % (532/686)	77,6 % (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Manglende respons						
Virologisk svigt [†]						
I alt	9,0 % (62/686)	4,8 % (33/682)	ND	11,5 % (79/686)	5,9 % (40/682)	ND
≤ 100.000	3,8 % (14/368)	3,3 % (11/330)	ND	5,7 % (21/368)	3,6 % (12/329)	ND
> 100.000	15,1 % (48/318)	6,3 % (22/352)	ND	18,2 % (58/318)	7,9 % (28/353)	ND
Dødsfald	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Udtrådt på grund af bivirkning/uønsket hændelse	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND

Udtrådt af anden årsag end bivirkning/uønsket hændelse	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND
Respons efter underkategori						
Inddelt efter baggrunds-NRTI						
Tenofovir/emtricitabin	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)	-0,4 % (-5,4; 4,6)
Zidovudin/lamivudin	87,1 % (88/101)	80,6 % (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2 % (82/101)	76,7 % (79/103)	4,5 % (-6,8; 15,7)
Abacavir/lamivudin	88,6 % (31/35)	84,8 % (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1 % (27/35)	84,8 % (28/33)	-7,7 % (-26,7; 11,3)
Inddelt efter viral load ved baseline (kopier/ml)						
≤ 100.000	90,2 % (332/368)	83,6 % (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0 % (309/368)	79,9 % (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100.000	77,4 % (246/318)	81,0 % (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1 % (223/318)	75,4 % (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
Inddelt efter CD4+ celletal (x 10⁶ celler/l)						
< 50	58,8 % (20/34)	80,6 % (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9 % (19/34)	69,4 % (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4 % (156/194)	81,7 % (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1 % (138/194)	74,9 % (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9 % (272/313)	82,4 % (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5 % (252/313)	79,5 % (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3 % (130/144)	82,9 % (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4 % (123/144)	78,7 % (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR = baggrundsregime, CI: = konfidensinterval, N = antal forsøgspersoner pr. behandlingsgruppe.

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

± Baseret på tilnærmelse til normal fordeling

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

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

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

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

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

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

Tabel 5: Resistensresultater ud fra det anvendte NRTI-baggrundsregime (poolede data fra studierne ECHO og THRIVE i resistensanalysen i uge 96)

	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abacavir/ lamivudin	Alle*
Behandling med rilpivirin				
Resistens [#] over for emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)

Resistens over for rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Behandling med efavirenz				
Resistens over for emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistens over for efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

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

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

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

Studie TMC278-C204 var et randomiseret, aktivt kontrolleret, fase 2b-studie antiretroviral-naive hiv 1-inficerede voksne patienter bestående af 2 dele: en indledende delvist blindet dosisbestemmende del [doserne af (rilpivirin) er blindede] på op til 96 uger, efterfulgt af en langvarig, åben del. I den åbne del af studiet blev patienter, der oprindeligt var randomiseret til en af de tre doser af rilpivirin, alle behandlet med rilpivirin 25 mg x 1 som tillæg til BR, efter at dosis til fase 3-studierne var valgt. Patienterne i kontrolgruppen fik efavirenz 600 mg x 1 som tillæg til BR i begge dele af studiet. BR bestod af 2 investigatorvalgte N(t)RTI: zidovudin plus lamivudin eller tenofoviridisoproxilfumarat plus emtricitabin.

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

Efter 96 uger var andelen af patienter med < 50 hiv 1-RNA-kopier/ml, der fik rilpivirin 25 mg (N = 93), sammenlignet med patienter, der fik efavirenz (N = 89), henholdsvis 76 % og 71 %. Den gennemsnitlige stigning i forhold til *baseline* i CD4+ tal var 146×10^6 celler/l hos patienter, der fik rilpivirin 25 mg, og 160×10^6 celler/l hos patienter, der fik efavirenz.

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

Pædiatrisk population

Hos behandlingsnaive pædiatriske forsøgspersoner fra 12 år til under 18 år

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af rilpivirin 25 mg én gang dagligt i kombination med et investigator-valgt BR med to NRTI'er blev evalueret i TMC278-C213 Kohorte 1-studiet, et enkeltarmet, åbent fase 2-studie med antiretroviral-naive hiv 1-inficerede unge forsøgspersoner, der vejede mindst 32 kg. Denne analyse inkluderede 36 patienter, der havde gennemført mindst 48 ugers behandling eller havde afbrudt behandlingen tidligere.

De 36 forsøgspersoner havde en gennemsnitsalder på 14,5 år (interval 12 til 17 år) og omfattede 55,6 % kvinder, 88,9 % sorte og 11,1 % asiater. Median hiv 1-RNA i plasma ved *baseline* var $4,8 \log_{10}$ kopier/ml, og median CD4+-celletal ved *baseline* var 414×10^6 celler/l (interval 25 til 983×10^6 celler/l).

Tabel 6 viser en oversigt over de virologiske resultater i uge 48 og uge 240 for TMC278-C213 Kohorte 1-studiet. Seks forsøgspersoner afbrød behandlingen på grund af virologisk svigt op til uge 48, og 3 forsøgspersoner afbrød behandlingen efter uge 48. Én forsøgsperson afbrød behandlingen på grund af en bivirkning i uge 48, mens der i analysen i uge 240 ikke var yderligere forsøgspersoner, der afbrød behandlingen på grund af bivirkninger.

Tabel 6: Virologisk resultat hos unge forsøgspersoner i TMC278-C213 Kohorte 1 – analyse i uge 48 og uge 240; ITT-TLOVR*

	Uge 48 N=36	Uge 240 N=32
Respons (konfirmeret < 50 hiv 1-RNA-kopier/ml) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100.000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100.000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Manglende respons		
Virologisk svigt [±]		
I alt	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100.000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100.000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
Stigning i CD4+ celletal (middel)	201,2 x 10 ⁶ celler/l	113,6 x 10 ⁶ celler/l

N = antal forsøgspersoner pr. behandlingsgruppe.

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

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

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

Behandlingsnaive pædiatriske forsøgspersoner fra 6 år til under 12 år

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af vægtjusterede doser af rilpivirin 12,5 mg, 15 mg og 25 mg én gang dagligt i kombination med et investigator-valgt BR med to NRTI'er blev evalueret i studiet TMC278-C213 Kohorte 2, et enkeltarmet, åbent fase 2-studie med antiretroviral-naive hiv 1-inficerede pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 år til under 12 år med en vægt på mindst 17 kg. Uge 48-analysen omfattede 18 forsøgspersoner, 17 forsøgspersoner (94,4 %) gennemførte behandlingsperioden på 48 uger, og 1 forsøgsperson (5,6 %) udtrådte af studiet før tid på grund af opnåelse af et virologisk endepunkt. De 18 forsøgspersoner havde en medianalder på 9,0 år (interval 6 år til 11 år), og medianvægten ved *baseline* var 25 kg (interval 17-51 kg). 88,9 % var sorte, og 38,9 % var piger. Den mediane viral load i plasma ved *baseline* var 55.400 (interval 567-149.000) kopier/ml, og det mediane absolutte CD4⁺-celletal ved *baseline* var 432,5 x 10⁶ celler/l (interval 12-2.068 x 10⁶ celler/l).

Antallet af forsøgspersoner med hiv 1-RNA < 50 kopier/ml i uge 48 var 13/18 (72,2 %), mens 3/18 (16,7 %) forsøgspersoner havde hiv 1-RNA ≥ 50 kopier/ml i uge 48. 2 forsøgspersoner manglede data for viral load i uge 48, men forblev i forsøget. Viral load for disse 2 forsøgspersoner var < 50 kopier/ml efter uge 48. Den mediane stigning i CD4⁺ fra *baseline* var 220 x 10⁶ celler/l (interval -520 til 635 x 10⁶ celler/l) i uge 48.

Virologisk supprimerede pædiatriske forsøgspersoner fra 2 år til under 12 år

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af vægtjusterede doser af rilpivirin 12,5 mg, 15 mg og 25 mg i kombination med et investigator-valgt BR blev evalueret i TMC278HTX2002, et

enkeltarmet, åbent fase 2-studie med virologisk suppresserede hiv 1-inficerede pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2 år til under 12 år, som vejede mindst 10 kg. Alle deltagere gennemførte den 48 ugers behandling.

De 26 forsøgspersoner havde en medianalder på 9,9 år, 61,5 % var drenge, 50 % var sorte, 26,9 % var asiater, og 23,1 % var hvide. Medianvægten ved *baseline* var 28,1 kg (interval 16 til 60 kg). Hiv 1 viral load i plasma ved *baseline* var udetekterbar (< 50 kopier/ml) hos 25 forsøgspersoner (96,2 %), og 1 forsøgsperson (3,8 %) havde en viral load i plasma ved *baseline* på ≥ 50 kopier/ml (125 kopier/ml). Det mediane absolutte CD4⁺-celletal ved *baseline* var $881,5 \times 10^6$ celler/l (interval 458 til 1.327×10^6 celler/l).

Alle 26 forsøgspersoner, som blev behandlet med rilpivirin (i kombination med BR) blev virologisk suppresserede (viral load i plasma < 50 kopier/ml) i uge 48. Den mediane ændring i CD4⁺-celletallet fra *baseline* var $-27,5 \times 10^6$ celler/l (interval -275 til 279×10^6 celler/l) i uge 48.

Graviditet

Rilpivirin kombineret med et baggrundsregimen blev evalueret i et klinisk studie med 19 gravide kvinder i løbet af andet og tredje trimester og postpartum. De farmakokinetiske data påviste, at den samlede eksponering (AUC) for rilpivirin som en del af et antiretroviralt regimen var ca. 30 % lavere under graviditet sammenlignet med postpartum (6-12 uger). Det virologiske respons blev generelt bevaret under hele studiet: Ud af de 12 forsøgspersoner, der gennemførte studiet, var der viral hæmning hos 10 forsøgspersoner ved slutningen af studiet. Hos de andre 2 forsøgspersoner blev der kun observeret en forøgelse i viral load postpartum, for mindst 1 forsøgsperson pga. suboptimal behandlingsoverholdelse. Der sås ingen overførsel fra moder til barn hos nogen af de 10 fødte spædbørn til de mødre, som gennemførte studiet, og for hvem hiv-statussen var tilgængelig. Der var god tolerans over for rilpivirin under graviditet og postpartum. Der var ingen nye forekomster vedrørende sikkerhed sammenlignet med den kendte sikkerhedsprofil for rilpivirin hos hiv 1-inficerede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret hos raske voksne forsøgspersoner og hos antiretroviral-naive og virologisk suppresserede hiv 1-inficerede patienter ≥ 6 år med en vægt på ≥ 16 kg. Eksponeringen for rilpivirin var generelt lavere hos hiv 1-inficerede patienter end hos raske forsøgspersoner.

Absorption

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

Fødevarers virkning på absorptionen

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Yderligere oplysninger om særlige populationer

Pædiatrisk population

Rilpivirins farmakokinetik hos antiretroviral-naive eller virologisk suppresserede hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 6 år til under 18 år med en vægt på mindst 16 kg, som fik det anbefalede vægtbaserede doseringsregime med rilpivirin, var sammenlignelig eller højere (dvs. AUC er 39 % højere baseret på farmakokinetisk modellering) end den, der blev opnået hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter.

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaber hos pædiatriske patienter under 6 år eller med en vægt på under 16 kg er ikke blevet formelt evalueret hos patienter.

Ældre

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

Køn

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

Etnicitet

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

Nedsat leverfunktion

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

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

Graviditet og postpartum

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

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

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

Reproduktionstoksikologistudier

Dyrestudier har ikke vist tegn på relevant embryonal eller føtal toksicitet eller påvirkning af den reproduktive funktion. Der var ingen teratogenicitet med rilpivirin hos rotter eller kaniner. Eksposeringerne (baseret på AUC) ved embryoføtale niveauer uden observerede negative effekter (NOAEL) hos rotter og kaniner var henholdsvis 15 og 70 gange højere end eksposeringen hos mennesker (mindst 12 år og med en vægt på over 32 kg) ved den anbefalede dosis 25 mg x 1

Karcinogenese og mutagenese

Rilpivirin er blevet vurderet med hensyn til karcinogent potentiale ved tvangsfodring per os af mus og rotter i op til 104 uger. Ved de laveste testede doser i karcinogenicitetsstudierne var de systemiske eksposeringer (baseret på AUC) for rilpivirin mere end 12 gange højere (mus) og mere end 1,4 gange højere (rotter) i forhold til den forventede eksposering hos mennesker ved en dosis på 25 mg én gang dagligt. Hos rotter var der ingen lægemiddelrelaterede neoplasmer. Hos både han- og hunmus var

rilpivirin positivt for hepatocellulære neoplasmer. De observerede hepatocellulære fund hos mus kan være gnaverspecifikke.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Lactosemonohydrat
Croscarmellosematrik (E468)
Povidon K30 (E1201)
Polysorbat 20
Silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose (E460)
Magnesiumstearat (E470b)

Tabletovertræk

Lactosemonohydrat
Hydromellose 2910 6 mPa.s (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3000
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/736/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. november 2011

Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EDURANT 2,5 mg dispergible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver dispergibel tablet indeholder rilpivirinhydrochlorid svarende til 2,5 mg rilpivirin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver dispergibel tablet indeholder 5,51 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Dispergible tabletter

Hvid til næsten hvid, rund, 6,5 mm, præget med "TMC" på den ene side og "PED" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EDURANT er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af humant immundefektvirus type 1 (hiv 1)-infektion hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år med en vægt på mindst 14 kg til under 25 kg uden kendte mutationer forbundet med resistens over for klassen af non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere (NNRTI), og med en viral load på ≤ 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Den anbefalede dosis af EDURANT hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år er baseret på legemsvægt (se tabel 1). EDURANT 2,5 mg dispergible tabletter må kun gives til pædiatriske patienter, som vejer mindst 14 kg og under 25 kg. EDURANT **skal opløses i vand og indtages i forbindelse med et måltid** (se pkt. 5.2).

Tabel 1: Anbefalet dosis af EDURANT til pædiatriske patienter

Legemsvægt	Dosis (én gang dagligt i forbindelse med et måltid)
14 kg til under 20 kg	12,5 mg én gang dagligt (fem 2,5 mg dispergible tabletter)
20 kg til under 25 kg	15 mg én gang dagligt (seks 2,5 mg dispergible tabletter)

Filmovertrukne tabletter

EDURANT fås også som EDURANT 25 mg tabletter. EDURANT 25 mg filmovertrukne tabletter skal gives til pædiatriske og voksne patienter, som vejer mindst 25 kg. Der blev observeret en forskel i biotilgængelighed mellem 1 x 25 mg filmovertrukket tablet og 10 x 2,5 mg dispergible tabletter. De er derfor ikke ombyttelige.

Glemte dosis

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

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

EDURANTs sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 2 år eller med en vægt på under 14 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Graviditet

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

Administration

EDURANT dispergible tabletter **skal opløses i vand og indtages i forbindelse med et måltid** (se pkt. 5.2). Patienten må ikke tygge eller synke EDURANT dispergible tabletter hele. For at gøre indtagelsen nemmere kan den opløste blanding fortyndes yderligere med følgende drikke eller blød mad: vand, mælk, appelsinjuice eller æblemos. Følgende anvisninger skal følges:

- Placer tabletterne i et bæger, tilsæt 5 ml (1 teskefuld) vand ved stuetemperatur. Knus ikke tabletterne.
- Hvirvl forsigtigt bægeret rundt for at opløse tabletterne. Blandingen begynder at se uklar ud.
- Tag straks al den klargjorte medicin, eller tilsæt yderligere 5 ml (1 teskefuld) vand eller en af følgende for at gøre det nemmere at indtage den: mælk, appelsinjuice eller æblemos, som har opnået stuetemperatur inden brug. Hvirvl rundt, og tag straks al medicinen. Der kan anvendes en ske ved behov.
- Sørg for, at hele dosen er taget, og at der ikke er medicin tilbage i bægeret. Ved behov tilsættes yderligere 5 ml (1 teskefuld) vand eller samme drik (mælk, appelsinjuice) eller æblemos, hvirvl det rundt og drik det med det samme.

Patienten skal tage medicindosen med det samme. Hvis den ikke tages med det samme, skal blandingen kasseres, og en ny dosis medicin skal klargøres.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virologisk svigt og udvikling af resistens

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

I den puljede effektanalyse efter 96 uger i fase 3-studierne TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE) hos voksne havde patienter behandlet med rilpivirin, som havde en viral load på > 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml ved *baseline*, en større risiko for virologisk svigt (18,2 % med rilpivirin *versus* 7,9 % med efavirenz) sammenlignet med patienter med en viral load på ≤ 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml ved *baseline* (5,7 % med rilpivirin *versus* 3,6 % med efavirenz). Den større risiko for virologisk svigt hos patienter i rilpivirin-gruppen blev observeret i løbet af de først 48 uger af disse studier (se pkt. 5.1). Patienter med en viral load ved *baseline* på > 100.000 hiv 1-RNA-kopier/ml, som oplevede virologisk svigt, udviste en større rate af resistens opstået efter behandlingsstart over for klassen af non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere (NNRTI). Der var flere patienter, som svigtede virologisk med rilpivirin, end patienter som svigtede virologisk med efavirenz, der udviklede lamivudin/emtricitabin associeret resistens (se pkt. 5.1).

Resultaterne for unge og pædiatriske patienter i studiet TMC278-C213 var generelt på linje med disse data. Der blev ikke observeret nogen virologiske svigt i studie TMC278HTX2002 (se pkt. 5.1 for yderligere oplysninger).

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

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

Hjerte og kar

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Graviditet

EDURANT bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici. Der blev observeret lavere eksponering for rilpivirin, når rilpivirin 25 mg blev taget én gang daglig under graviditet. I fase 3-studier har lavere rilpivirin-eksponering svarende til den, der ses under graviditet, været forbundet med øget risiko for virologisk svigt, og viral load skal derfor overvåges nøje (se pkt. 4.6, 5.1 og 5.2). Alternativt kan et skift til et andet ART-regimen overvejes.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i EDURANT

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, som påvirker eksponeringen for rilpivirin

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

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

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

Lægemidler, som påvirkes af rilpivirin

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

Rilpivirin hæmmer P-glykoprotein *in vitro* (IC₅₀ er 9,2 µM). I et klinisk studie sås ingen signifikant påvirkning af digoxins farmakokinetik. Det kan dog ikke helt udelukkes, at rilpivirin kan øge eksponeringen for andre lægemidler, der transporteres af P-glykoprotein, og som er mere følsomme for hæmning af P-glykoprotein i tarmen, f.eks. dabigatranetexilat.

Rilpivirin hæmmer transportøren MATE-2K *in vitro* med en IC₅₀ < 2,7 nM. Den kliniske betydning af dette fund kendes ikke for tiden.

Fastslåede og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og non-antiretrovirale lægemidler er angivet i tabel 2.

Interaktionstabel

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Interaktioner mellem rilpivirin og samtidigt indgivne lægemidler er angivet i tabel 2 (forhøjelse angives med "↑", reduktion angives med "↓", ingen ændring angives med "↔", ikke relevant angives med "IR", konfidensinterval angives med "CI").

Tabel 2: INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middelværdi ændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig indgift
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
<i>Hiv-NRTI/N[t]RTI</i>		
Didanosin* [#] 400 mg x 1	didanosin AUC ↑ 12 % didanosin C _{min} IR didanosin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig. Didanosin bør administreres mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter rilpivirin.
Tenofovirdisoproxil* [#] 245 mg x 1	tenofovir AUC ↑ 23 % tenofovir C _{min} ↑ 24 % tenofovir C _{max} ↑ 19 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
Andre NRTI'er (abacavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin)	Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevante lægemiddelinteraktioner.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<i>Hiv-NNRTI</i>		
NNRTI (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Ikke undersøgt.	Rilpivirin bør ikke administreres samtidig med andre NNRTI.
<i>Hiv-proteasehæmmere – med samtidig indgift af lavdosis ritonavir</i>		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg x 1	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11 % darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130 % rilpivirin C _{min} ↑ 178 % rilpivirin C _{max} ↑ 79 % (hæmning af CYP3A-enzymet)	Samtidig administration af rilpivirin og ritonavir-boostede PI øger plasmakoncentrationen af rilpivirin, men dosisjustering er ikke nødvendig.
Lopinavir/ritonavir (blød gelkapsel)* [#] 400/100 mg x 2	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11 % lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52 % rilpivirin C _{min} ↑ 74 % rilpivirin C _{max} ↑ 29 % (hæmning af CYP3A-enzymet)	
Andre boostede PI (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Ikke undersøgt.	

<i>Hiv-proteasehæmmere – uden samtidig indgift af lavdosis ritonavir</i>		
Ikke-boostede PI (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Ikke undersøgt. Der forventes øget eksponering for rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymet)	Dosisjustering ikke nødvendig.
<i>CCR5-hæmmere</i>		
Maraviroc	Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<i>Hiv-integrasehæmmere</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9 % raltegravir C _{min} ↑ 27 % raltegravir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
Andre antivirale midler		
Ribavirin	Ikke undersøgt. Der forventes ingen klinisk relevant lægemiddelinteraktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{max} ↑ 10 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 25 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
ANDRE LÆGEMIDLER		
ANTIEPILEPTIKA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med disse antiepileptika, da samtidig administration kan medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
AZOL-ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol* [#] 400 mg x 1	ketoconazol AUC ↓ 24 % ketoconazol C _{min} ↓ 66 % ketoconazol C _{max} ↔ (induktion af CYP3A pga. høj dosis rilpivirin i studiet) rilpivirin AUC ↑ 49 % rilpivirin C _{min} ↑ 76 % rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (hæmning af CYP3A enzymer)	Ved de anbefalede doser en gang dagligt er dosisjustering ikke nødvendig, når rilpivirin administreres sammen med ketoconazol.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Ikke undersøgt. Samtidig brug af EDURANT og azol-antimykotika kan øge plasmakoncentrationen af rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymet)	Dosisjustering ikke nødvendig.

ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBAKTERIER		
Rifampicin*# 600 mg x 1	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} IR rifampicin C _{max} ↔ 25-desacetylrifampicin AUC ↓ 9 % 25-desacetylrifampicin C _{min} IR 25-desacetylrifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80 % rilpivirin C _{min} ↓ 89 % rilpivirin C _{max} ↓ 69 % (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med rifampicin, da samtidig indgift sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
Rifapentin	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakonzentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med rifapentin, da samtidig indgift sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
MAKROLIDANTIBIOTIKA		
Clarithromycin Erythromycin	Ikke undersøgt. Der forventes øget eksponering for rilpivirin. (hæmning af CYP3A-enzymet)	Hvis det er muligt, bør alternativer som azithromycin overvejes.
GLUKOKORTIKOIDER		
Dexamethason (systemisk, undtagen ved enkeltdosering)	Ikke undersøgt. Der forventes dosisafhængige fald i rilpivirins plasmakonzentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin bør ikke anvendes i kombination med systemisk dexamethason (undtagen som en enkeltdosis), da samtidig indgift kan medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3). Alternativer bør overvejes, navnlig ved langtidsbehandling.
PROTONPUMPEHÆMMERE		
Omeprazol*# 20 mg x 1	omeprazol AUC ↓ 14 % omeprazol C _{min} IR omeprazol C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↓ 40 % rilpivirin C _{min} ↓ 33 % rilpivirin C _{max} ↓ 40 % (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med syrepumpehæmmere, da samtidig administration sandsynligvis vil medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakonzentration. (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	
H ₂ -RECEPTORANTAGONISTER		
Famotidin*# 40 mg enkeltdosis taget 12 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 9 % rilpivirin C _{min} IR rilpivirin C _{max} ↔	Samtidig behandling med rilpivirin og en H ₂ -receptorantagonist bør ske med ekstra forsigtighed. Kun H ₂ -receptorantagonister, der kan

Famotidin*# 40 mg enkeltdosis taget 2 timer før rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 76 % rilpivirin C _{min} IR rilpivirin C _{max} ↓ 85 % (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	doseres en gang dagligt, bør anvendes. Der skal foreligge en stringent behandlingsplan, hvor H ₂ - receptorantagonisten skal tages mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter rilpivirin.
Famotidin*# 40 mg enkeltdosis taget 4 timer efter rilpivirin	rilpivirin AUC ↑ 13 % rilpivirin C _{min} IR rilpivirin C _{max} ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Ikke undersøgt. (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	
ANTACIDA		
Antacida (f.eks. aluminium- eller magnesiumhydroxid, calciumcarbonat)	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (reduceret absorption pga. stigning i gastrisk pH)	Samtidig behandling med rilpivirin og antacida bør ske med ekstra forsigtighed. Antacida bør kun indgives enten mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter rilpivirin.
NARKOTISKE ANALGETIKA		
Methadon* 60-100 mg x 1, individuel dosis	R(-) methadon AUC ↓ 16 % R(-) methadon C _{min} ↓ 22 % R(-) methadon C _{max} ↓ 14 % rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baseret på historiske kontroller	Der kræves ingen dosisjustering ved påbegyndelse af samtidig indgift af methadon og rilpivirin. Klinisk monitorering anbefales dog, da det hos nogle patienter kan være nødvendigt at justere vedligeholdelsesbehandling med methadon.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin*	digoxin AUC ↔ digoxin C _{min} NA digoxin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Ikke undersøgt. Det kan ikke udelukkes, at der er risiko for øget dabigatran-plasmakoncentration. (hæmning af P-gp i tarmen).	Samtidig behandling med rilpivirin og dabigatranetexilat bør ske med forsigtighed.
ANTIDIABETIKA		
Metformin * 850 mg enkeltdosis	metformin AUC ↔ metformin C _{min} NA metformin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøgt. Der forventes signifikante fald i rilpivirins plasmakoncentration. (induktion af CYP3A-enzymet)	Rilpivirin må ikke anvendes i kombination med produkter, der indeholder perikon, da samtidig indgift kan medføre tab af terapeutisk effekt af rilpivirin (se pkt. 4.3).

ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500 mg enkeltdosis	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} IR paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26 % rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg x 1 Norethindron* 1 mg x 1	ethinylestradiol AUC ↔ ethinylestradiol C _{min} ↔ ethinylestradiol C _{max} ↑ 17 % norethindron AUC ↔ norethindron C _{min} ↔ norethindron C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * baseret på historiske kontroller	Dosisjustering ikke nødvendig.
HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE		
Atorvastatin*# 40 mg x 1	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin C _{min} ↓ 15 % atorvastatin C _{max} ↑ 35 % rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Dosisjustering ikke nødvendig.
FOSFODIESTERASE-5-HÆMMERE (PDE5-HÆMMERE)		
Sildenafil*# 50 mg enkeltdosis	sildenafil AUC ↔ sildenafil C _{min} IR sildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.
Vardenafil Tadalafil	Ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.

* Interaktionen mellem rilpivirin og lægemidlet blev vurderet i et klinisk studie. Alle andre viste lægemiddelinteraktioner er forventede.

Dette interaktionsstudie blev udført med en højere dosis rilpivirin end de anbefalede doser til vurdering af den maksimale effekt på det samtidigt indgivne lægemiddel. Doseringsanbefalingen gælder for den anbefalede dosis af rilpivirin én gang dagligt.

† Dette interaktionsstudie blev udført med en højere dosis rilpivirin end den anbefalede.

QT-forlængende lægemidler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra anvendelse af rilpivirin hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1.000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af rilpivirin (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Der blev observeret lavere eksponering for rilpivirin under graviditet, og viral load skal derfor overvåges nøje.

Dyrestudier indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

Amning

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

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

Liste i tabelform over bivirkninger

Bivirkninger, som er rapporteret hos voksne patienter i behandling med rilpivirin, er opsummeret i tabel 3. Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og frekvens. Frekvenser defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter frekvens med de hyppigste først.

Tabel 3: Bivirkninger rapporteret hos antiretroviral-naive hiv 1-inficerede voksne patienter behandlet med rilpivirin (pooled data fra analysen i uge 96 i fase 3-studierne ECHO og THRIVE) N = 686

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger (rilpivirin + BR)
Blod og lymfesystem	Almindelige	fald i leukocytaltal fald i hæmoglobin fald i trombocytaltal
Immunsystemet	ikke almindelige	immunreaktiveringssyndrom
Metabolisme og ernæring	meget almindelige	forhøjet totalcholesterol (fastende) forhøjet LDL-cholesterol (fastende)
	Almindelige	nedsat appetit forhøjede triglycerider (fastende)
Psyriske forstyrrelser	meget almindelige	søvnløshed
	Almindelige	unormale drømme depression søvnforstyrrelser nedsat stemningsleje
Nervesystemet	meget almindelige	hovedpine svimmelhed
	Almindelige	døsighed
Mave-tarm-kanalen	meget almindelige	kvalme forhøjede pankreas-amylaser
	Almindelige	abdominalsmarter opkastning forhøjet lipase abdominalgener mundtørhed
Lever og galdeveje	meget almindelige	forhøjede aminotransferaser
	Almindelige	forhøjet bilirubin
Hud og subkutane væv	Almindelige	udslæt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelige	træthed

BR = baggrundsregime

N = antal forsøgspersoner

Abnorme laboratorieværdier

I rilpivirin-gruppen viste analysen fra uge 96 i fase 3-studierne ECHO og THRIVE en gennemsnitlig ændring fra *baseline* i total-cholesterol (fastende) på 5 mg/dl, i HDL-cholesterol (fastende) på 4 mg/dl, i LDL-cholesterol (fastende) på 1 mg/dl og i triglycerider (fastende) på -7 mg/dl.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom

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

Pædiatrisk population (fra 12 år til under 18 år)

TMC278-C213 Kohorte 1

Sikkerhedsvurderingen er baseret på analysen efter 48 uger af det åbne, enkeltarmede fase 2-studie TMC278-C213 Kohorte 1, i hvilket 36 antiretroviral-naive hiv 1-inficerede unge patienter, der vejede

mindst 32 kg, fik rilpivirin (25 mg én gang dagligt) i kombination med andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1). Middeleksponeringsvarigheden for patienterne var 63,5 uger. Der var ingen patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger. Der blev ikke identificeret nye bivirkninger i forhold til dem, der ses hos voksne.

De fleste bivirkninger var af grad 1 eller 2. De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret i studiet TMC278-C213 Kohorte 1 (samtlige grader, over eller lig med 10 %), var hovedpine (19,4 %), depression (19,4 %), døsighed (13,9 %) og kvalme (11,1 %). Der blev ikke indberettet nogen grad 3-4 abnorme laboratorieværdier for ASAT/ALAT eller grad 3-4 bivirkninger med relation til forhøjede aminotransferaser.

Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer i analysen i uge 240 i TMC278-C213 Kohorte 1-studiet hos unge.

Pædiatrisk population (2 år til under 12 år)

TMC278-C213 Kohorte 2

Kohorte 2 i det enkeltarmede, åbne fase 2-studie TMC278-C213 var designet til at evaluere sikkerheden ved de vægtjusterede doser af rilpivirin 12,5 mg, 15 mg og 25 mg én gang dagligt hos antiretroviral-naive hiv 1-inficerede patienter (6 år til under 12 år med en vægt på mindst 17 kg) (se pkt. 5.1). Medianvarigheden af eksponering for patienter i uge 48-analysen (herunder forlængelsen efter uge 48) var 69,5 (interval 35 til 218) uger.

Alle bivirkninger var milde eller moderate. Bivirkninger, der blev rapporteret hos mindst 2 deltagere, uanset sværhedsgrad, var: nedsat appetit (3/18, 16,7 %), opkastning (2/18, 11,1 %), forhøjet ALAT (2/18, 11,1 %), forhøjet ASAT (2/18, 11,1 %) og udslæt (2/18, 11,1 %). Der var ingen patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger. Der blev ikke identificeret nye bivirkninger i forhold til dem, der ses hos voksne.

TMC278HTX2002

Det enkeltarmede, åbne fase 2-studie, TMC278HTX2002 var designet til at evaluere sikkerheden ved de vægtjusterede doser af rilpivirin 12,5 mg, 15 mg og 25 mg én gang dagligt hos virologisk suppresserede hiv 1-inficerede patienter (2 år til under 12 år med en vægt på mindst 10 kg) (se pkt. 5.1). Medianvarigheden af eksponering for patienter i uge 48-analysen var 48,4 (interval 47 til 52) uger.

Alle bivirkninger var milde eller moderate. Bivirkninger, der blev rapporteret hos mindst 2 deltagere, uanset sværhedsgrad, var: opkastning (4/26, 15,4 %), abdominalsmerter (3/26, 11,5 %), kvalme (2/26, 7,7 %), forhøjet ALAT (3/26, 11,5 %), forhøjet ASAT (2/26, 7,7 %) og nedsat appetit (2/26, 7,7 %). Der var ingen patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger. Der blev ikke identificeret nye bivirkninger i forhold til dem, der ses hos voksne.

Rilpivirins sikkerhed og virkning hos børn under 2 år eller med en vægt på under 14 kg er ikke klarlagt.

Andre særlige populationer

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik modgift mod overdosering af EDURANT. Erfaringen med overdosering af rilpivirin er begrænset. Symptomer på en overdosis kan omfatte hovedpine, kvalme, svimmelhed og/eller unormale drømme. Behandlingen af overdosering med rilpivirin består af generelle understøttende tiltag, herunder monitorering af vitale tegn og EKG (QT-interval) samt observation af klinisk status. Yderligere behandlingstiltag bør bygge på de kliniske tegn eller følge anbefalingerne fra Giftlinjen, om muligt. Eftersom rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at dialyse kan medføre signifikant eliminering af det aktive stof.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral *in vitro*-aktivitet

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

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

Resistens

I cellekultur

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

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

Hos behandlingsnaive voksne forsøgspersoner

Til resistensanalysen anvendtes en bredere definition på virologisk svigt end i den primære effektanalyse. I den poolede resistensanalyse fra uge 48 i fase 3-studierne havde 62 (ud af i alt 72) med virologiske svigt i rilpivirin-gruppen resistensdata ved *baseline* og på tidspunktet for svigt. I denne

analyse var de resistensassocierede mutationer (RAM) forbundet med NNRTI-resistens, der blev udviklet i mindst 2 af tilfældene med virologisk svigt af rilpivirin, V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y og F227C. I disse studier blev respons ikke påvirket af tilstedeværelsen af mutationerne V90I og V189I ved *baseline*. E138K-substitutionen fremkom hyppigst under behandling med rilpivirin og sædvanligvis i kombination med M184I-substitutionen. I analysen i uge 48 havde 31 ud af 62 forsøgspersoner med virologisk svigt af rilpivirin samtidig RAM forbundet med NNRTI og NRTI. 17 ud af de 31 havde en kombination af E138K og M184I. De almindeligste mutationer var de samme i uge 48- og uge 96-analyserne.

I den poolerede resistensanalyse efter 96 uger sås en lavere hyppighed af virologisk svigt i behandlings sidste 48 uger end i de første 48 uger. I analysen af uge 48 til uge 96 forekom der yderligere 24 (3,5 %) og 14 (2,1 %) tilfælde af virologisk svigt i henholdsvis rilpivirin- og efavirenz-gruppen. Af disse virologiske svigt forekom henholdsvis 9 ud af 24 og 4 ud af 14 hos forsøgspersoner med en viral load på < 100.000 kopier/ml ved *baseline*.

Hos behandlingsnaive pædiatriske forsøgspersoner fra 12 år til under 18 år

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

Hos behandlingsnaive pædiatriske forsøgspersoner fra 6 år til under 12 år

I den endelige resistensanalyse af TMC278-C213 Kohorte 2 sås der rilpivirin-RAM hos 83,3 % (5/6) af forsøgspersonerne med genotypedata efter *baseline*. Af disse forekom 2/6 inden for de første 48 uger, og 4 forsøgspersoner med rilpivirin-RAM havde også mindst 1 behandlingsrelateret NRTI RAM på det sidste tidspunkt efter *baseline* med genotypedata.

Hos virologisk supprimerede pædiatriske forsøgspersoner fra 2 år til under 12 år

I TMC278HTX2002-studiet oplevede ingen forsøgspersoner virologisk svigt, og der blev ikke observeret nogen behandlingsrelateret resistens.

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

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

Krydsresistens

Site-directed NNRT-mutant virus

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

Rekombinante kliniske isolater

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

Behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter

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

Effekt på elektrokardiogram

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

Ved undersøgelse af supratherapeutiske doser på 75 mg x 1 og 300 mg x 1 af rilpivirin til raske voksne var de højeste gennemsnitlige tidsmæssigt afstemte (95 % øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF-interval i forhold til placebo efter *baseline*korrektur henholdsvis 10,7 (15,3) og 23,3 (28,4) ms. *Steady state*-indgift af rilpivirin 75 mg x 1 og 300 mg x 1 resulterede i et gennemsnitligt C_{max} på henholdsvis ca. 2,6 og 6,7 gange højere end det gennemsnitlige C_{max} ved *steady state*, der blev observeret med den anbefalede dosis på 25 mg x 1 af rilpivirin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksen population

Behandlingsnaive voksne forsøgspersoner

Evidensen for effekten af rilpivirin er baseret på analyse af data efter 96 uger fra 2 randomiserede, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase 3-studier, TMC278-C209 (ECHO) og TMC278-C215 (THRIVE). Studierne var identiske med hensyn til design bortset fra baggrundsregimet (BR). I effektanalysen efter 96 uger blev den virologiske responsrate (konfirmeret udetekterbar viral load (< 50 hiv 1-RNA-kopier/ml)) vurderet hos patienter behandlet med rilpivirin 25 mg x 1 ud over et baggrundsregime *versus* patienter behandlet med efavirenz 600 mg x 1 ud over et baggrundsregime. Sammenlignelig effekt blev påvist for rilpivirin i hvert af studierne, hvilket påviste noninferioritet i forhold til efavirenz.

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

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

I den poolede analyse for ECHO og THRIVE var demografiske karakteristika og *baseline*karakteristika afbalanceret mellem rilpivirin-gruppen og efavirenz-gruppen. I tabel 4 vises udvalgte sygdomskarakteristika ved *baseline* for patienterne i rilpivirin-gruppen og efavirenz-gruppen.

Tabel 4: Sygdomskarakteristika ved *baseline* for antiretroviral-naive hiv 1-inficerede voksne forsøgspersoner i studierne ECHO og THRIVE (pooled analyse)

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

BR = baggrundsregime

I nedenstående tabel 5 vises resultaterne af analyser efter 48 uger og 96 uger for patienter behandlet med rilpivirin og patienter behandlet med efavirenz fra de pooled data fra studierne ECHO og THRIVE. Der sås sammenlignelige responsrater (konfirmeret udetekterbar viral load < 50 hiv 1-RNA-kopier/ml) i uge 96 i rilpivirin-gruppen og efavirenz-gruppen. Incidensen af virologisk svigt var højere i rilpivirin-gruppen end i efavirenz-gruppen i uge 96. De fleste tilfælde af virologisk svigt opstod dog i løbet af de første 48 behandlingsuger. Ved uge 96 forekom seponering på grund af bivirkninger hyppigere i efavirenz-gruppen end i rilpivirin-gruppen. De fleste af sådanne seponeringer forekom i løbet af de første 48 ugers behandling.

Tabel 5: Virologisk resultat hos voksne forsøgspersoner i studierne ECHO og THRIVE (pooled data i uge 48 (primær analyse) og uge 96; ITT-TLOVR*)

	Resultat af analysen i uge 48			Resultat af analysen i uge 96		
	Rilpivirin + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Observeret difference (95 % CI) [±]	Rilpivirin + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Observeret difference (95 % CI) [±]
Respons (konfirmeret < 50 hiv 1-RNA- kopier/ml) ^{§#}	84,3 % (578/686)	82,3 % (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6 % (532/686)	77,6 % (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Manglende respons						
Virologisk svigt [†]						
I alt	9,0 % (62/686)	4,8 % (33/682)	ND	11,5 % (79/686)	5,9 % (40/682)	ND
≤ 100.000	3,8 % (14/368)	3,3 % (11/330)	ND	5,7 % (21/368)	3,6 % (12/329)	ND
> 100.000	15,1 % (48/318)	6,3 % (22/352)	ND	18,2 % (58/318)	7,9 % (28/353)	ND
Dødsfald	0,1 % (1/686)	0,4 % (3/682)	ND	0,1 % (1/686)	0,9 % (6/682)	ND
Udtrådt på grund af bivirkning/uønsket hændelse	2,0 % (14/686)	6,7 % (46/682)	ND	3,8 % (26/682)	7,6 % (52/682)	ND
Udtrådt af anden årsag end bivirkning/uønsket hændelse	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	ND	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	ND

Respons efter underkategori						
Inddelt efter baggrunds-NRTI						
Tenofovir/emtricitabin	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)	-0,4 % (-5,4; 4,6)
Zidovudin/lamivudin	87,1 % (88/101)	80,6 % (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2 % (82/101)	76,7 % (79/103)	4,5 % (-6,8; 15,7)
Abacavir/lamivudin	88,6 % (31/35)	84,8 % (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1 % (27/35)	84,8 % (28/33)	-7,7 % (-26,7; 11,3)
Inddelt efter viral load ved baseline (kopier/ml)						
≤ 100.000	90,2 % (332/368)	83,6 % (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0 % (309/368)	79,9 % (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100.000	77,4 % (246/318)	81,0 % (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1 % (223/318)	75,4 % (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
Inddelt efter CD4+ celletal (x 10⁶ celler/l)						
< 50	58,8 % (20/34)	80,6 % (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9 % (19/34)	69,4 % (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4 % (156/194)	81,7 % (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1 % (138/194)	74,9 % (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9 % (272/313)	82,4 % (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5 % (252/313)	79,5 % (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3 % (130/144)	82,9 % (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4 % (123/144)	78,7 % (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR = baggrundsregime, CI = konfidensinterval, N = antal forsøgspersoner pr. behandlingsgruppe.

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

± Baseret på tilnærmelse til normal fordeling

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

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

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

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

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

Udfaldet af resistens fra den poolede resistensanalyse i uge 96 hos patienter med virologisk svigt som defineret i protokollen og med parrede genotyper (ved *baseline* og svigt) fremgår af tabel 6.

Tabel 6: Resistensresultater ud fra det anvendte NRTI-baggrundsregime (poolede data fra studierne ECHO og THRIVE i resistensanalysen i uge 96)

	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abacavir/ lamivudin	Alle*
Behandling med rilpivirin				
Resistens [#] over for emtricitabin/lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistens over for rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)

Behandling med efavirenz				
Resistens over for emtricitabin/lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistens over for efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

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

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

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

Studie TMC278-C204 var et randomiseret, aktivt kontrolleret, fase 2b-studie antiretroviral-naive hiv 1-inficerede voksne patienter bestående af 2 dele: en indledende delvist blindet dosisbestemmende del [doserne af (rilpivirin) er blindede] på op til 96 uger, efterfulgt af en langvarig, åben del. I den åbne del af studiet blev patienter, der oprindeligt var randomiseret til en af de tre doser af rilpivirin, alle behandlet med rilpivirin 25 mg x 1 som tillæg til BR, efter at dosis til fase 3-studierne var valgt. Patienterne i kontrolgruppen fik efavirenz 600 mg x 1 som tillæg til BR i begge dele af studiet. BR bestod af 2 investigatorvalgte N(t)RTI: zidovudin plus lamivudin eller tenofovidisoproxilfumarat plus emtricitabin.

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

Efter 96 uger var andelen af patienter med < 50 hiv 1-RNA-kopier/ml, der fik rilpivirin 25 mg (N = 93), sammenlignet med patienter, der fik efavirenz (N = 89), henholdsvis 76 % og 71 %. Den gennemsnitlige stigning i forhold til *baseline* i CD4+ tal var 146×10^6 celler/l hos patienter, der fik rilpivirin 25 mg, og 160×10^6 celler/l hos patienter, der fik efavirenz.

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

Pædiatrisk population

Hos behandlingsnaive pædiatriske forsøgspersoner fra 12 år til under 18 år

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af rilpivirin 25 mg én gang dagligt i kombination med et investigator-valgt BR med to NRTI'er blev evalueret i TMC278-C213 Kohorte 1-studiet, et enkeltarmet, åbent fase 2-studie med antiretroviral-naive hiv 1-inficerede unge forsøgspersoner, der vejede mindst 32 kg. Denne analyse inkluderede 36 patienter, der havde gennemført mindst 48 ugers behandling eller havde afbrudt behandlingen tidligere.

De 36 forsøgspersoner havde en gennemsnitsalder på 14,5 år (interval 12 til 17 år) og omfattede 55,6 % kvinder, 88,9 % sorte og 11,1 % asiater. Median hiv 1-RNA i plasma ved *baseline* var $4,8 \log_{10}$ kopier/ml, og median CD4+-celletal ved *baseline* var 414×10^6 celler/l (interval 25 til 983×10^6 celler/l).

Tabel 7 viser en oversigt over de virologiske resultater i uge 48 og uge 240 for TMC278-C213 Kohorte 1-studiet. Seks forsøgspersoner afbrød behandlingen på grund af virologisk svigt op til uge 48, og 3 forsøgspersoner afbrød behandlingen efter uge 48. Én forsøgsperson afbrød behandlingen

på grund af en bivirkning i uge 48, mens der i analysen i uge 240 ikke var yderligere forsøgspersoner, der afbrød behandlingen på grund af bivirkninger.

Tabel 7: Virologisk resultat hos unge forsøgspersoner i TMC278-C213 Kohorte 1 – analyse i uge 48 og uge 240; ITT-TLOVR*

	Uge 48 N=36	Uge 240 N=32
Respons (konfirmeret < 50 hiv 1-RNA-kopier/ml) [§]	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
≤ 100.000	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)
> 100.000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Manglende respons		
Virologisk svigt [±]		
I alt	22,2 % (8/36)	50 % (16/32)
≤ 100.000	17,9 % (5/28)	48 % (12/25)
> 100.000	37,5 % (3/8)	57,1 % (4/7)
Stigning i CD4 ⁺ celletal (middel)	201,2 x 10 ⁶ celler/l	113,6 x 10 ⁶ celler/l

N = antal forsøgspersoner pr. behandlingsgruppe.

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

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

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

Behandlingsnaive pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 år til under 12 år

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af vægtjusterede doser af rilpivirin 12,5 mg, 15 mg og 25 mg én gang dagligt i kombination med et investigator-valgt BR med to NRTI'er blev evalueret i studiet TMC278-C213 Kohorte 2, et enkeltarmet, åbent fase 2-studie med antiretroviral-naive hiv 1-inficerede pædiatriske forsøgspersoner i alderen 6 år til under 12 år med en vægt på mindst 17 kg. Uge 48-analysen omfattede 18 forsøgspersoner, 17 forsøgspersoner (94,4 %) gennemførte behandlingsperioden på 48 uger, og 1 forsøgsperson (5,6 %) udtrådte af studiet før tid på grund af opnåelse af et virologisk endepunkt. De 18 forsøgspersoner havde en medianalder på 9,0 år (interval 6 til 11 år), og medianvægten ved *baseline* var 25 kg (interval 17-51 kg). 88,9 % var sorte, og 38,9 % var piger. Den mediane viral load i plasma ved *baseline* var 55.400 (interval 567-149.000) kopier/ml, og det mediane absolutte CD4⁺-celletal ved *baseline* var 432,5 x 10⁶ celler/l (interval 12-2.068 x 10⁶ celler/l).

Antallet af forsøgspersoner med hiv 1-RNA < 50 kopier/ml i uge 48 var 13/18 (72,2 %), mens 3/18 (16,7 %) forsøgspersoner havde hiv 1-RNA ≥ 50 kopier/ml i uge 48. 2 forsøgspersoner manglede data for viral load i uge 48 men forblev i forsøget. Viral load for disse 2 deltagere var < 50 kopier/ml efter uge 48. Den mediane stigning i CD4⁺ fra *baseline* var 220 x 10⁶ celler/l (interval -520 til 635 x 10⁶ celler/l) i uge 48.

Virologisk supprimerede pædiatriske forsøgspersoner (2 år til under 12 år)

Farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af vægtjusterede doser af rilpivirin 12,5 mg, 15 mg og 25 mg én gang dagligt i kombination med et investigator-valgt BR blev evalueret i TMC278HTX2002, et enkeltarmet, åbent fase 2-studie med virologisk supprimerede hiv 1-inficerede pædiatriske forsøgspersoner i alderen 2 år til under 12 år, som vejede mindst 10 kg. Alle deltagere gennemførte behandlingen på 48 uger.

De 26 forsøgspersoner havde en medianalder på 9,9 år, 61,5 % var drenge, 50 % var sorte, 26,9 % var asiater, og 23,1 % var hvide. Medianvægten ved *baseline* var 28,1 kg (interval 16 til 60 kg). Hiv 1 viral load i plasma ved *baseline* var udetekterbar (< 50 kopier/ml) hos 25 forsøgspersoner (96,2 %), og 1 deltager (3,8 %) havde en viral load i plasma ved *baseline* på ≥ 50 kopier/ml (125 kopier/ml). Det mediane absolutte CD4⁺-celletal ved *baseline* var $881,5 \times 10^6$ celler/l (interval 458 til 1.327×10^6 celler/l).

Alle 26 forsøgspersoner, som blev behandlet med rilpivirin (i kombination med BR) blev virologisk supprimerede (viral load i plasma < 50 kopier/ml) i uge 48. Den mediane ændring i CD4⁺-celletallet fra *baseline* var $-27,5 \times 10^6$ celler/l (interval -275 til 279×10^6 celler/l) i uge 48.

Graviditet

Rilpivirin kombineret med et baggrundsregimen blev evalueret i et klinisk studie med 19 gravide kvinder i løbet af andet og tredje trimester og postpartum. De farmakokinetiske data påviste, at den samlede eksponering (AUC) for rilpivirin som en del af et antiretroviralt regimen var ca. 30 % lavere under graviditet sammenlignet med postpartum (6-12 uger). Det virologiske respons blev generelt bevaret under hele studiet: Ud af de 12 forsøgspersoner, der gennemførte studiet, var der viral hæmning hos 10 forsøgspersoner ved slutningen af studiet. Hos de andre 2 forsøgspersoner blev der kun observeret en forøgelse i viral load postpartum, for mindst 1 forsøgsperson pga. suboptimal behandlingsoverholdelse. Der sås ingen overførsel fra moder til barn hos nogen af de 10 fødte spædbørn til de mødre, som gennemførte studiet, og for hvem hiv-statussen var tilgængelig. Der var god tolerans over for rilpivirin under graviditet og postpartum. Der var ingen nye forekomster vedrørende sikkerhed sammenlignet med den kendte sikkerhedsprofil for rilpivirin hos hiv 1-inficerede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaber er blevet evalueret hos raske voksne forsøgspersoner og hos antiretroviral-naive og virologisk supprimerede hiv 1-inficerede patienter ≥ 6 år med en vægt på ≥ 16 kg. Eksponeringen for rilpivirin var generelt lavere hos hiv 1-inficerede patienter end hos raske forsøgspersoner.

Absorption

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

Fødevarers virkning på absorptionen

Eksponeringen for rilpivirin var ca. 40 % lavere, når EDURANT blev taget i fastende tilstand sammenlignet med et måltid med et normalt kalorieindhold (533 kcal) eller et måltid med et højt fedtindhold og et højt kalorieindhold (928 kcal). Når EDURANT blev taget kun sammen med en proteinrig ernæringsdrik, var eksponeringen 50 % lavere end, når det blev taget sammen med et måltid. EDURANT skal tages i forbindelse med et måltid for at opnå optimal absorption.

Indtagelse af 2,5 mg tabletter opløst i vand i fastende tilstand eller efter indtagelse af yoghurt medførte en henholdsvis 31 % og 28 % lavere eksponering sammenlignet med indtagelse efter et måltid med normalt kalorieindhold (533 kcal). Indtagelse af EDURANT i fastende tilstand eller kun sammen med en ernæringsdrik eller yoghurt kan reducere plasmakoncentrationen af rilpivirin, hvilket muligvis kan reducere den terapeutiske effekt af EDURANT (se pkt. 4.2).

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Yderligere oplysninger om særlige populationer

Pædiatrisk population

Rilpivirins farmakokinetik hos antiretroviral-naive eller virologisk suppresserede hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen fra 6 år til under 18 år med en vægt på mindst 16 kg, som fik det anbefalede vægtbaserede doseringsregime med rilpivirin, var sammenlignelig eller højere (dvs. AUC er 39 % højere baseret på farmakokinetisk modellering) end den, der blev opnået hos behandlingsnaive hiv 1-inficerede voksne patienter.

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaber hos pædiatriske patienter under 6 år eller med en vægt på under 16 kg er ikke blevet formelt evalueret hos patienter.

Køn

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

Etnicitet

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

Nedsat leverfunktion

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

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

Rilpivirins farmakokinetiske egenskaber er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens. Renal elimination af rilpivirin er ubetydelig. Der er ikke behov for dosisjustering til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. EDURANT bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom, da plasmakoncentrationen kan øges som følge af ændring i lægemiddeloptyagelse, -fordeling og/eller -metabolisme, der er sekundær til nyredysfunktion. Til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom bør kombinationen af

EDURANT og en stærk CYP3A-hæmmer kun anvendes, hvis fordelene opvejer risikoen. Eftersom rilpivirin i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at stoffet vil kunne elimineres signifikant ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2).

Graviditet og postpartum

Eksposeringen for total-rilpivirin efter indtagelse af rilpivirin 25 mg én gang daglig som en del af et antiretroviralt regimen var lavere under graviditet (tilsvarende 2. og 3. trimester) sammenlignet med postpartum (se tabel 8). Reduktionen i de farmakokinetiske parametre for ubundet (dvs. aktiv) rilpivirin under graviditet sammenlignet med postpartum var mindre udtalt end for total-rilpivirin.

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

Tabel 8: Farmakokinetiske resultater for total-rilpivirin efter administration af rilpivirin 25 mg én gang daglig som del af et antiretroviralt regimen under graviditetens 2. trimester, 3. trimester og postpartum

Farmakokinetik for total-rilpivirin (gennemsnit \pm SD, t_{max} : median [interval])	Postpartum (6-12 uger) (n=11)	Graviditetens 2. trimester (n=15)	Graviditetens 3. trimester (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 \pm 58,8	54,3 \pm 25,8	52,9 \pm 24,4
C_{max} , ng/ml	167 \pm 101	121 \pm 45,9	123 \pm 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 \pm 1535	1792 \pm 711	1762 \pm 662

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

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

Reproduktionstoksikologistudier

Dyrestudier har ikke vist tegn på relevant embryonal eller føtal toksicitet eller påvirkning af den reproduktive funktion. Der var ingen teratogenicitet med rilpivirin hos rotter eller kaniner. Eksposeringerne (baseret på AUC) ved embryoføtale niveauer uden observerede negative effekter (NOAEL) hos rotter og kaniner var henholdsvis 15 og 70 gange højere end eksposeringen hos mennesker (over 12 år) ved den anbefalede dosis.

Karcinogenese og mutagenese

Rilpivirin er blevet vurderet med hensyn til karcinogen potentiale ved tvangs fodring per os af mus og rotter i op til 104 uger. Ved de laveste testede doser i karcinogenicitetsstudierne var de systemiske eksposeringer (baseret på AUC) for rilpivirin 12 gange højere (mus) og 1,4 gange højere (rotter) i forhold til den forventede eksposering hos mennesker ved den anbefalede dosis. Hos rotter var der ingen lægemiddelrelaterede neoplasmer. Hos både han- og hunmus var rilpivirin positivt for hepatocellulære neoplasmer. De observerede hepatocellulære fund hos mus kan være gnavnere-specifikke.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Croscarmellosematrium (E468)
Lactosemonohydrat
Mannitol (E421)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Polysorbat 20
Povidon K30 (E1201)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Natriumstearylfumarat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforeret og børnesikker aluminium/aluminium-enhedsdosisblistre med tørremiddel i det inderste lag og en afrikelig aluminium/papir-dækfolie. Hver blister indeholder 10 x 1 dispergible tabletter. Hver kasse indeholder 90 x 1 dispergible tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/11/736/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. november 2011
Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EDURANT 25 mg filmovertukne tabletter
rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertukket tablet indeholder rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/736/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

edurant 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC {nummer} [produktkode]
SN {nummer} [serienummer]
NN {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EDURANT 25 mg filmovertukne tabletter
rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertukket tablet indeholder rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/736/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON 2,5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EDURANT 2,5 mg dispergible tabletter
rilpivirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder rilpivirinhydrochlorid svarende til 2,5 mg rilpivirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 x 1 dispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opløs i væske
Må ikke tygges
Må ikke synkes hel

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/736/002

13. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

edurant 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer} [produktkode]
SN {nummer} [serienummer]
NN {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**BLISTER 2,5 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EDURANT 2,5 mg dispergible tabletter
rilpivirin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

EDURANT 25 mg filmovertrukne tabletter rilpivirin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage EDURANT
3. Sådan skal du tage EDURANT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

EDURANT indeholder rilpivirin, der anvendes til behandling af hiv-infektion (dvs. smitte med humant immundefektvirus). Det tilhører en gruppe af hiv-medicin, som kaldes non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere (NNRTI). EDURANT virker ved at reducere mængden af hiv-virus i kroppen.

EDURANT anvendes sammen med andre former for hiv-medicin til behandling af voksne, unge og børn med hiv-infektion, der vejer mindst 25 kg.

Lægen vil drøfte med dig, hvilken kombination af lægemidler der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage EDURANT

Tag ikke EDURANT, hvis du er allergisk over for rilpivirin eller et af de øvrige indholdsstoffer i EDURANT (angivet i punkt 6).

Tag ikke EDURANT i kombination med et af følgende lægemidler, da de kan påvirke virkningen af EDURANT eller den anden medicin:

- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin (medicin til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald).
- rifampicin, rifapentin (medicin til behandling af visse infektioner, der skyldes bakterier, såsom tuberkulose).
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (syrepumpehæmmere) (medicin til forebyggelse og behandling af mavesår, halsbrand eller tilbageløb af mavesyre).
- dexamethason (et kortikosteroid, som bruges til behandling af mange forskellige tilstande, f.eks. betændelse og allergiske reaktioner), når det tages gennem munden eller som indsprøjtning, bortset fra som enkelt dosis.
- produkter, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) (et naturlægemiddel, som anvendes mod depression).

Spørg lægen, om du bør have anden medicin, hvis du tager et af disse lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager EDURANT.

EDURANT kan ikke kurere hiv-infektionen. Det er en del af en behandling, som reducerer virusmængden i blodet.

EDURANT er kun blevet anvendt til et begrænset antal patienter over 65 år. Hvis du tilhører denne aldersgruppe, skal du tale med lægen om, hvorvidt du kan tage EDURANT.

Fortæl lægen om din situation

Læs følgende punkter, og fortæl det til lægen, hvis nogen af dem gælder for dig.

- Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft **leverproblemer**, herunder hepatitis B og/eller C (leverbetændelse) og/eller **nyreproblemer**. Lægen vil vurdere, hvor alvorlig din lever- eller nyresygdom er, før vedkommende beslutter, om du kan tage EDURANT.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du mærker **symptomer på infektion** (f.eks. feber, kulderystelser, svedeture). Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft opportunistiske infektioner (dvs. infektioner, som raske mennesker er modstandsdygtige over for, og som kun angriber mennesker med nedsat immunforsvar), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner vise sig kort efter påbegyndelse af hiv-behandling. Disse symptomer skyldes formodentlig en bedring i kroppens immunforsvar, som sætter kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der har været til stede i kroppen uden at give synlige symptomer.
- Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- Fortæl det til lægen, hvis du tager lægemidler, der kan give livstruende uregelmæssig hjerterytme (*torsades de pointes*).

Børn

EDURANT er ikke beregnet til børn under 2 år eller børn, der vejer under 14 kg, da det ikke er blevet evalueret hos disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med EDURANT

Du skal tage EDURANT sammen med anden hiv-medicin. Lægen vil rådgive dig om, hvilken hiv-medicin du kan kombinere med EDURANT, så I sammen kan finde frem til den kombination, der bedst dækker dine behov. Følg lægens anvisninger omhyggeligt.

Nogle former for medicin kan påvirke niveauet af EDURANT i blodet, når de samtidig tages med EDURANT.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

EDURANT bør ikke kombineres med andre non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere (NNRTI) såsom delavirdin, efavirenz, etravirin og nevirapin.

Virningen af EDURANT eller af anden medicin kan blive påvirket, hvis du tager EDURANT sammen med nedenstående medicin. Fortæl det til lægen, hvis du tager:

- rifabutin (medicin til behandling af visse infektioner, der skyldes bakterier). Hvis du tager rifabutin samtidig med EDURANT, skal du sætte dig grundigt ind i afsnittet i pkt. 3 om, hvordan du skal tage EDURANT: "Vejledning i brug til voksne og unge (fra 12 til under 18 år)".

- clarithromycin, erythromycin (antibiotika).
- cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (H₂-receptorantagonister til behandling af mavesår eller sår på tarmen eller til lindring af halsbrand, der skyldes tilbageløb af syre). Hvis du tager disse former for medicin, skal du omhyggeligt læse, hvordan du skal tage dem, i pkt. 3 "Vejledning i brug til voksne og unge (fra 12 til under 18 år)".
- antacida (bruges til behandling af sygdomme forårsaget af for meget mavesyre; f.eks. aluminium-/magnesiumhydroxid, calciumcarbonat). Hvis du tager disse former for medicin, skal du omhyggeligt læse, hvordan du skal tage dem, i pkt. 3 "Vejledning i brug til voksne og unge (fra 12 til under 18 år)".
- methadon (anvendes i forbindelse med nedtrapning eller afhængighed af narkotika).
- dabigatranetexilat (hindrer blodet i at størkne).

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af de lægemidler, der er anført ovenfor.

Graviditet og amning

Fortæl det straks til lægen, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Hvis du er gravid, skal du spørge din læge til råds vedrørende brugen af EDURANT.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter kan blive trætte, svimle eller sløve under behandlingen med EDURANT. Undlad at køre eller betjene maskiner, hvis du føler dig træt, svimmel eller sløv, mens du tager EDURANT.

EDURANT indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

EDURANT indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage EDURANT

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Vejledning i brug til voksne, unge og børn (med en vægt på mindst 25 kg)

EDURANT fås også som dispergible tabletter til pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år, som vejer mindst 14 kg og under 25 kg (**se den særskilte brugsanvisning**). Filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter er ikke de samme. Udskift ikke en 25 mg filmovertrukket tablet med 10 stk. 2,5 mg dispergible tabletter.

Den anbefalede dosis af EDURANT er én tablet dagligt.

EDURANT **skal tages i forbindelse med et måltid**. Måltidet er vigtigt, for at du kan få det rette niveau af det aktive stof i kroppen. En ernæringsdrik (f.eks. en proteindrik) alene kan ikke erstatte et måltid.

Fire situationer kræver særlig opmærksomhed:

1. **Hvis du tager ribabutin** (medicin til behandling af visse infektioner, der skyldes bakterier): Tag to tabletter EDURANT en gang dagligt. Når du stopper med at tage rifabutin, skal du kun

- tage én tablet EDURANT en gang dagligt. Tal med din læge eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.
2. **Hvis du tager et antacidum** (medicin, der bruges til behandling af sygdomme, der forbindes med mavesyre; f.eks. aluminium-/magnesiumhydroxid, calciumcarbonat). Tag medicinen enten mindst 2 timer før eller mindst 4 timer efter EDURANT (se "Brug af anden medicin sammen med EDURANT" under pkt. 2).
 3. **Hvis du tager en H₂-receptorantagonist** (medicin, der bruges til behandling af mavesår eller sår på tarmen eller til lindring af halsbrand, der skyldes tilbageløb af syre (f.eks. cimetidin, famotidin, nizatidin eller ranitidin)). Tag H₂-receptorantagonisten mindst 12 timer før eller mindst 4 timer efter EDURANT (se "Brug af anden medicin sammen med EDURANT" under pkt. 2). H₂-receptorantagonister bør ikke tages to gange dagligt. Spørg lægen, om du kan anvende et andet doseringsmønster.
 4. **Hvis du tager didanosin** (medicin til behandling af hiv-infektion), er der ikke behov for justering af dosis. Didanosin skal tages på tom mave mindst to timer før eller mindst fire timer efter EDURANT (som skal tages sammen med et måltid).

Sådan fjernes det børnesikre låg



Beholderen er forsynet med et børnesikret låg. Det kan åbnes ved at trykke skruelåget ned, samtidig med at det drejes mod uret.

Hvis du har taget for meget EDURANT

Kontakt straks lægen eller apoteket. Hvis du har taget for mange tabletter, kan du få hovedpine, kvalme, svimmelhed og/eller have unormale drømme.

Hvis du har glemt at tage EDURANT

Hvis du bemærker det **inden for 12 timer efter det tidspunkt, hvor du normalt tager EDURANT**, skal du tage tabletten snarest muligt. EDURANT-tabletten skal tages i forbindelse med et måltid. Herefter skal du blot fortsætte med den sædvanlige dosis. Hvis du bemærker det **efter 12 timer**, skal du springe denne dosis over og derefter blot fortsætte med den sædvanlige dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du kaster op mindre end 4 timer efter, at du har taget EDURANT, skal du tage en tablet til sammen med et måltid. Hvis du kaster op over 4 timer efter, at du har taget EDURANT, behøver du ikke at tage en tablet, før du skal tage den næste dosis til sædvanlig tid.

Tal med lægen, hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, hvis du har glemt en dosis eller kastet op.

Du må ikke holde op med at tage EDURANT

Hiv-behandling kurerer ikke hiv-infektionen! Du må ikke holde op med at tage EDURANT uden først at tale med lægen. Selv om du har det bedre, må du ikke holde op med at tage EDURANT eller din anden hiv-medicin. Hvis du gør det, øges risikoen for, at virussen udvikler resistens. Tal med lægen først.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- kvalme

- vanskelighed ved at falde i søvn (søvnløshed)
- svimmelhedsfølelse
- ændringer i resultatet af dine rutinemæssige leverprøver (aminotransferaser)
- stigning i blodets indhold af kolesterol og/eller pancreas-amylase

Almindelige (**kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer**):

- unormale drømme
- udslæt
- mavesmerter
- depression
- intens træthedsfølelse
- opkastning
- søvnighed
- nedsat appetit
- søvnforstyrrelser
- mavegener
- nedtrykthed
- mundtørhed
- lavt antal hvide blodlegemer og/eller blodplader, fald i blodets indhold af hæmoglobin, stigning i blodets indhold af triglycerider, lipase og/eller bilirubin

Ikke almindelige (**kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer**):

- symptomer på betændelsestilstand eller infektion, f.eks. feber, kulderystelser, svedeture (immunreaktiveringssyndrom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

EDURANT indeholder:

- Aktivt stof: rilpivirin i form af rilpivirinhydrochlorid. Hver EDURANT tablet indeholder rilpivirinhydrochlorid svarende til 25 mg rilpivirin.
- Øvrige indholdsstoffer i den filmovertrukne tabletkerne: lactosemonohydrat, croscarmellosenatrium (E468), povidon K30 (E1201), polysorbat 20, silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose (E460) og magnesiumstearat (E470b). Filmovertrækket indeholder lactosemonohydrat, hypromellose 2910 6 mPa.s (E464), titandioxid (E171), macrogol 3000 og triacetin (E1518).

Udseende og pakningsstørrelser

Hvide til offwhite, filmovertrukne, runde, bikonvekse tabletter præget med "TMC" på den ene side og "25" på den anden side.

En beholder med børnesikret lukning, der indeholder 30 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

EDURANT 2,5 mg dispergible tabletter rilpivirin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du (eller dit barn) begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig (eller dit barn) personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du (eller dit barn) har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du (eller dit barn) får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Informationen i denne indlægsseddel er til dig eller dit barn - men i denne indlægsseddel bruger vi som regel 'du'.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage EDURANT
3. Sådan skal du tage EDURANT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

EDURANT indeholder 'rilpivirin', der anvendes til behandling af hiv-infektion (dvs. smitte med humant immundefektvirus). Det tilhører en gruppe af hiv-medicin, som kaldes non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere (NNRTI). EDURANT virker ved at reducere mængden af hiv-virus i kroppen.

EDURANT anvendes sammen med andre former for hiv-medicin til behandling af børn og unge i alderen 2 år til under 18 år med hiv-infektion, der vejer mindst 14 kg og mindre end 25 kg.

Lægen vil drøfte med dig, hvilken kombination af lægemidler der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage EDURANT

Tag ikke EDURANT, hvis du er allergisk over for rilpivirin eller et af de øvrige indholdsstoffer i EDURANT (angivet i punkt 6).

Tag ikke EDURANT i kombination med et af følgende lægemidler, da de kan påvirke virkningen af EDURANT eller den anden medicin:

- carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin (medicin til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald).
- rifampicin, rifapentin (medicin til behandling af visse infektioner, der skyldes bakterier, såsom tuberkulose).
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (syrepumpehæmmere) (medicin til forebyggelse og behandling af mavesår, halsbrand eller tilbageløb af mavesyre).
- dexamethason (et kortikosteroid, som bruges til behandling af mange forskellige tilstande, f.eks. betændelse og allergiske reaktioner), når det tages gennem munden eller som indsprøjtning, bortset fra som enkeltdosis.
- produkter, som indeholder perikon (et naturlægemiddel, som anvendes mod depression).

Tag ikke EDURANT, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager EDURANT. Spørg lægen om alternativer til de lægemidler, der er anført ovenfor.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du begynder at tage EDURANT.

EDURANT kan ikke kurere hiv-infektionen. Det er en del af en behandling, som reducerer virusmængden i blodet.

Fortæl lægen om din situation

Læs følgende punkter, og fortæl det til lægen, hvis nogen af dem gælder for dig.

- Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft **leverproblemer**, herunder hepatitis B og/eller C (leverbetændelse) og/eller **nyreproblemer**. Lægen vil vurdere, hvor alvorlig din lever- eller nyresygdom er, før vedkommende beslutter, om du kan tage EDURANT.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du mærker **symptomer på infektion** (f.eks. feber, kulderystelser, svedeture). Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft opportunistiske infektioner (dvs. infektioner, som raske mennesker er modstandsdygtige over for, og som kun angriber mennesker med nedsat immunforsvar), kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner vise sig kort efter påbegyndelse af hiv-behandling. Disse symptomer skyldes formodentlig en bedring i kroppens immunforsvar, som sætter kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der har været til stede i kroppen uden at give synlige symptomer.
- Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling, hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- Fortæl det til lægen, hvis du tager lægemidler, der kan give livstruende uregelmæssig hjerterytme (*torsades de pointes*).

Børn

Brug ikke EDURANT til børn under 2 år eller børn, som vejer under 14 kg, da det ikke er blevet vurderet til disse patienter.

Brug af andre lægemidler sammen med EDURANT

Du skal tage EDURANT sammen med anden hiv-medicin. Lægen vil fortælle dig, hvilken hiv-medicin du kan tage med EDURANT, så I sammen kan finde frem til den kombination, der bedst dækker dine behov. Du skal følge lægens anvisninger omhyggeligt.

Nogle former for medicin kan påvirke niveauet af EDURANT i blodet, når de samtidig tages med EDURANT.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

EDURANT bør ikke kombineres med andre non-nukleosid reverse transcriptasehæmmere (NNRTI) såsom delavirdin, efavirenz, etravirin og nevirapin.

Virkningen af EDURANT eller af anden medicin kan blive påvirket, hvis du tager EDURANT sammen med nedenstående medicin. Fortæl det til lægen, hvis du tager:

- antibiotika som f.eks. clarithromycin, erythromycin.
- cimetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin (H₂-receptorantagonister til behandling af mavesår eller sår på tarmen eller til lindring af halsbrand, der skyldes tilbageløb af syre). Hvis du tager disse former for medicin, skal du omhyggeligt læse, hvordan du skal tage dem, i pkt. 3.

- antacida (bruges til behandling af sygdomme forårsaget af for meget mavesyre; f.eks. aluminium-/magnesiumhydroxid, calciumcarbonat). Hvis du tager disse former for medicin, skal du omhyggeligt læse, hvordan du skal tage dem, i pkt. 3.
- methadon (anvendes i forbindelse med nedtrapning eller afhængighed af narkotika).
- dabigatranetexilat (hindrer blodet i at størkne).

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af de lægemidler, der er anført ovenfor.

Graviditet og amning

Fortæl det straks til lægen, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Hvis du er gravid, skal du spørge din læge til råds vedrørende brugen af EDURANT.

Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter kan føle sig trætte, svimle eller døsig under behandlingen med EDURANT.

- Du må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, hvis du føler dig træt, svimmel eller døsig efter at have taget EDURANT.

EDURANT indeholder lactose og natrium

Dette lægemiddel indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit”.

3. Sådan skal du tage EDURANT

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor mange EDURANT dispergible tabletter, du skal tage. EDURANT dispergible **tabletter skal opløses i vand og indtages i forbindelse med et måltid.**

- EDURANT fås også som fillovertrukne tabletter til pædiatriske og voksne patienter, der vejer mindst 25 kg (se den særskilte brugsanvisning). Fillovertrukne tabletter og dispergible tabletter er ikke de samme. Udskift ikke en 25 mg fillovertrukket tablet med 10 stk. 2,5 mg dispergible tabletter

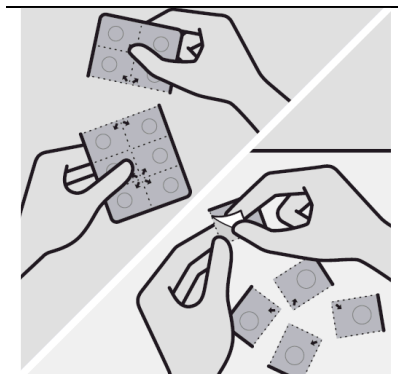
Brugsanvisning

EDURANT dispergible tabletter **skal tages med et måltid**. Et måltid er vigtigt for at opnå den korrekte medicinkoncentration i kroppen. En ernæringsdrik (f.eks. proteinshake) eller yoghurt alene erstatter ikke et måltid.

Klargør og tag EDURANT dispergible tabletter hver dag nøjagtigt, som lægen har fortalt dig. Læs disse anvisninger nøje, inden du tager EDURANT dispergible tabletter. Lægen vil fortælle dig, hvor mange EDURANT dispergible tabletter, du skal tage, på baggrund af din vægt. EDURANT dispergible tabletter skal opløses i vand. Du må ikke tygge eller sluge tabletterne hele.

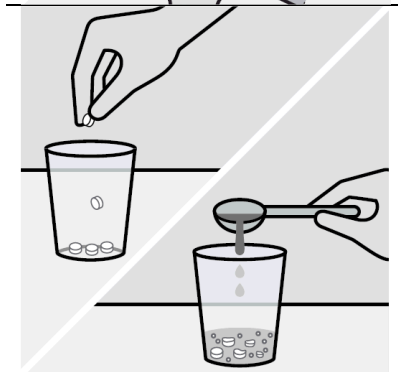
Trin 1: Klargør medicinen

- Optæl det antal tabletter, du skal bruge, og riv hver enhed fra blisterpakningen langs den stiplede linje.
- Tryk ikke tabletterne ud gennem folien, da de kan gå i stykker.
- Træk for hver enhed folien forsigtigt tilbage i pilens retning.



Trin 2: Placer tabletterne i et bæger

- Placer forsigtigt tabletterne i et bæger. Knus ikke tabletterne.
- Tilsæt 5 ml (1 teskefuld) vand ved stuetemperatur til bægeret.
- Hvirvl forsigtigt bægeret rundt for at opløse tabletterne. Blandingen begynder at se uklar ud.



Hvis du spilder noget af medicinen, skal du tørre det op. Smid resten af den klargjorte medicin ud, og klargør en ny dosis.

Du skal tage medicindosen med det samme. Hvis du ikke tager medicinen med det samme, skal du smide blandingen ud og klargøre en ny medicindosis.

Trin 3: Indtagelse af medicinen

- Tag straks al den klargjorte medicin, eller tilsæt yderligere 5 ml (1 teskefuld) vand eller en af følgende for at gøre det nemmere at indtage den: mælk, appelsinjuice eller æblemos, som har opnået stuetemperatur inden brug.
- Hvirvl rundt, og tag al medicinen straks. Der kan anvendes en ske ved behov.
- Sørg for, at hele dosen er taget, og at der ikke er medicin tilbage i bægeret. Ved behov tilsættes yderligere 5 ml (1 teskefuld) vand eller samme drik (mælk, appelsinjuice eller æblemos), hvirvl det rundt og drik med det samme.

Tre situationer kræver særlig opmærksomhed. Hvis du tager:

1. **Et antacidum** (medicin, der bruges til behandling af sygdomme, der forbindes med mavesyre; f.eks. aluminium-/magnesiumhydroxid, calciumcarbonat). Tag medicinen enten:
 - mindst 2 timer før, eller
 - mindst 4 timer efter EDURANT (se "Brug af anden medicin sammen med EDURANT" under pkt. 2).
2. **En H₂-receptorantagonist** (medicin, der bruges til behandling af mavesår eller sår på tarmen eller til lindring af halsbrand, der skyldes tilbageløb af syre (f.eks. cimetidin, famotidin, nizatidin eller ranitidin)). Tag H₂-receptorantagonisten enten:
 - mindst 12 timer før, eller
 - mindst 4 timer efter EDURANT (se "Brug af anden medicin sammen med EDURANT" under pkt. 2).

H₂-receptorantagonister bør ikke tages to gange dagligt. Spørg lægen, om du kan anvende et andet doseringsmønster.

3. **Didanosin** (medicin til behandling af hiv-infektion), er der ikke behov for justering af dosis. Didanosin skal tages på tom mave
- mindst to timer før EDURANT, eller
 - mindst fire timer efter EDURANT (som skal tages sammen med et måltid).

Hvis du har taget for meget EDURANT

Kontakt straks lægen eller apoteket. Hvis du har taget for mange tabletter, kan du få hovedpine, kvalme, svimmelhed og/eller unormale drømme.

Hvis du har glemt at tage EDURANT

Hvis du bemærker det **inden for 12 timer efter det tidspunkt, hvor du normalt tager EDURANT**, skal du tage dosen snarest muligt. EDURANT-tabletterne skal tages i forbindelse med et måltid.

Herefter skal du blot fortsætte med den sædvanlige dosis. Hvis du bemærker det **efter 12 timer**, skal du springe denne dosis over og derefter blot fortsætte med den sædvanlige dosis.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Kontakt lægen, hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, hvis du glemmer en dosis.

Hvis du kaster op efter at have taget EDURANT

Hvis du kaster op mindre end 4 timer efter, at du har taget EDURANT, skal du tage en dosis til sammen med et måltid. Hvis du kaster op over 4 timer efter, at du har taget EDURANT, behøver du ikke at tage en dosis, før du skal tage den næste dosis til sædvanlig tid.

Kontakt lægen, hvis du er i tvivl om, hvad du skal gøre, hvis du kaster op efter at have taget dette lægemiddel.

Du må ikke holde op med at tage EDURANT

Hiv-behandling kurerer ikke hiv-infektionen! Du må ikke holde op med at tage EDURANT uden først at tale med lægen. Selv om du har det bedre, må du ikke holde op med at tage EDURANT eller din anden hiv-medicin. Hvis du gør det, øges risikoen for, at virussen udvikler resistens. Tal med lægen, før du stopper med at tage dette lægemiddel.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige (**kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer**):

- hovedpine
- kvalme
- vanskelighed ved at falde i søvn (søvnløshed)
- svimmelhedsfølelse
- ændringer i resultatet af dine rutinemæssige leverprøver (aminotransferaser)
- stigning i blodets indhold af kolesterol og/eller pancreas-amylase

Almindelige (**kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer**):

- unormale drømme
- udslæt
- mavesmerter
- depression
- intens træthedsfølelse
- opkastning
- søvnighed
- nedsat appetit

- søvnforstyrrelser
- mavegener
- nedtrykthed
- mundtørhed
- lavt antal hvide blodlegemer og/eller blodplader, fald i blodets indhold af hæmoglobin, stigning i blodets indhold af triglycerider, lipase og/eller bilirubin

Ikke almindelige (**kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer**):

- symptomer på betændelsestilstand eller infektion, f.eks. feber, kulderystelser, svedeture (immunreaktiveringssyndrom)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

EDURANT indeholder:

- Aktivt stof: 'rilpivirin' i form af 'rilpivirinhydrochlorid'. Hver EDURANT dispergibel tablet indeholder rilpivirinhydrochlorid svarende til 2,5 mg rilpivirin.
- Øvrige indholdsstoffer i den dispergible tablet: croscarmellosematrium (E468), lactosemonohydrat, mannitol (E421), mikrokrystallinsk cellulose (E460), polysorbat 20, povidon K30 (E1201), natriumlaurilsulfat (E487) og natriumstearyl fumarat.

Udseende og pakningsstørrelser

Hvid til næsten hvid, rund, 6,5 mm, præget med "TMC" på den ene side og "PED" på den anden side

EDURANT 2,5 mg dispergible tabletter leveres i aluminium/aluminium perforeret enhedsdosisblister med integreret tørremiddel og afriveligt folielåg af aluminium. Hver børnesikret blister indeholder 10 x 1 dispergible tabletter. Hver karton indeholder 90 x 1 dispergible tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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 hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής 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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.