**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EDURANT 25 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat rilpivirinehydrochloride, overeenkomend met 25 mg rilpivirine.

Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 56 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet
Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van 6,4 mm met aan een kant de inscriptie 'TMC' en aan de andere kant '25'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

EDURANT, samen toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen, is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen en pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 25 kg zonder bekende mutaties die gepaard gaan met resistentie tegen de klasse van non-nucleaside reversetranscriptaseremmers (NNRTI) en met een *viral load* ≤ 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Het gebruik van EDURANT dient geleid te worden door onderzoek op genotyperesistentie (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden ingesteld door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

De aanbevolen dosering voor EDURANT bij volwassen en pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 25 kg is één tablet van 25 mg, eenmaal daags in te nemen. EDURANT **moet worden ingenomen bij een maaltijd** (zie rubriek 5.2).

*Dispergeerbare tabletten*
EDURANT is ook beschikbaar als 2,5 mg dispergeerbare tabletten voor pediatrische patiënten vanaf 2 jaar tot jonger dan 18 jaar met een gewicht van ten minste 14 kg en minder dan 25 kg. De aanbevolen dosering van EDURANT bij deze pediatrische patiënten wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht. Er is een verschil in biologische beschikbaarheid waargenomen na inname van 1 x 25 mg filmomhulde tablet versus inname van 10 x 2,5 mg dispergeerbare tabletten; daarom kunnen ze niet onderling worden gewisseld.

*Aanpassing van de dosis*
Voor patiënten die gelijktijdig rifabutine krijgen, dient de dosis van EDURANT te worden verhoogd naar 50 mg (twee tabletten van elk 25 mg), eenmaal daags in te nemen. Wanneer de gelijktijdige toediening van rifabutine wordt gestopt, dient de dosis van EDURANT te worden verlaagd naar 25 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.5).

*Vergeten dosis*
Als de patiënt een dosis van EDURANT vergeet en dat bemerkt binnen 12 uur na het tijdstip dat deze gebruikelijk wordt genomen, moet de patiënt het geneesmiddel zo spoedig mogelijk met een maaltijd innemen en vervolgens het gebruikelijke innameschema hervatten. Als een patiënt meer dan 12 uur te laat merkt dat er een dosis is vergeten, mag de patiënt de vergeten dosis niet innemen, maar moet het normale innameschema worden hervat.

Als een patiënt binnen 4 uur na inname van het geneesmiddel heeft overgegeven, moet een nieuwe EDURANT tablet worden ingenomen, met een maaltijd. Als een patiënt later dan 4 uur na inname van EDURANT heeft overgegeven, hoeft de patiënt geen extra dosis van het geneesmiddel in te nemen tot de volgende inname volgens het normale schema.

Bijzondere populaties

*Ouderen*
Er is beperkte informatie over het gebruik van EDURANT bij patiënten ouder dan 65 jaar. Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing van EDURANT nodig (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van EDURANT bij deze populatie.

*Nierinsufficiëntie*
EDURANT is voornamelijk onderzocht bij patiënten met een normale nierfunctie. Er is geen dosisaanpassing van rilpivirine vereist bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van rilpivirine bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte mag de combinatie van rilpivirine met een sterke CYP3A-remmer (bijvoorbeeld een met ritonavir gebooste hiv-proteaseremmer) alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 5.2).

Behandeling met rilpivirine leidde snel tot een geringe verhoging van de gemiddelde serumcreatininespiegels. Deze verhoging bleef stabiel in de tijd en wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.8).

*Leverinsufficiëntie*
Er is beperkte informatie over het gebruik van EDURANT bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score A of B). Er is geen dosisaanpassing van EDURANT vereist bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van EDURANT bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. EDURANT is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score C). Daarom wordt EDURANT niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

*Pediatrische patiënten*
De veiligheid en werkzaamheid van EDURANT bij kinderen jonger dan 2 jaar of met een gewicht van minder dan 14 kg zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

*Zwangerschap*
Tijdens de zwangerschap zijn lagere blootstellingsniveaus aan rilpivirine waargenomen. Derhalve dient de *viral load* nauwlettend te worden gevolgd. Als alternatief kan worden overwogen over te stappen naar een ander ART-schema (zie rubriek 4.4, 4.6, 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

EDURANT moet oraal worden ingenomen, eenmaal daags, **met een maaltijd** (zie rubriek 5.2). Het wordt aanbevolen de filmomhulde tablet in zijn geheel met water door te slikken en niet te kauwen of te pletten.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

EDURANT mag niet tegelijk worden toegediend met de volgende geneesmiddelen, aangezien er significante daling kan optreden in de plasmaconcentraties van rilpivirine (als gevolg van inductie van het CYP3A-enzym of door verhoging van de pH in de maag). Dit kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van EDURANT (zie rubriek 4.5):
- de anti-epileptica carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- de antimycobacteriële middelen rifampicine, rifapentine
- protonpompremmers, zoals omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- het systemische glucocorticoïd dexamethason, behalve als een eenmalige dosis
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Virologisch falen en resistentieontwikkeling

EDURANT is niet onderzocht bij patiënten met eerder virologisch falen op enige andere antiretrovirale behandeling. De lijst van met rilpivirineresistentie geassocieerde mutaties, weergegeven in rubriek 5.1, is alleen bedoeld als leidraad bij het gebruik van EDURANT bij therapienaïeve patiënten.

In de werkzaamheidsanalyse van de *gepoolde* resultaten uit de fase 3-studies TMC278-C209 (ECHO) en TMC278-C215 (THRIVE) bij volwassenen tot en met 96 weken hadden patiënten behandeld met rilpivirine met een *baseline viral load* > 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml, een hoger risico op virologisch falen (18,2% met rilpivirine versus 7,9% met efavirenz) dan patiënten met een *baseline viral load* ≤ 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml (5,7% met rilpivirine versus 3,6% met efavirenz). Het hogere risico op virologisch falen voor patiënten in de rilpivirine -arm werd waargenomen in de eerste 48 weken van deze studies (zie rubriek 5.1). Van de patiënten met een *baseline viral load* > 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml bij wie virologisch falen optrad, vertoonde een hoger percentage resistentie tegen de klasse van niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's) ontstaan na het begin van de behandeling. Van de patiënten met virologisch falen op rilpivirine ontwikkelden er meer lamivudine/emtricitabine-resistentie dan van degenen die faalden op efavirenz (zie rubriek 5.1).

De bevindingen bij adolescenten en pediatrische patiënten in studie TMC278-C213 waren over het algemeen in lijn met deze gegevens. In studie TMC278HTX2002 werden geen gevallen van virologisch falen waargenomen (voor details zie rubriek 5.1).

Alleen patiënten van wie wordt verwacht dat ze therapietrouw zijn aan de antiretrovirale medicatie dienen te worden behandeld met rilpivirine, aangezien suboptimale therapietrouw kan leiden tot ontwikkeling van resistentie en het verlies van toekomstige behandelopties.

Net als bij andere antiretrovirale geneesmiddelen dient het gebruik van rilpivirine geleid te worden door resistentieonderzoek (zie rubriek 5.1).

Cardiovasculair

In supratherapeutische doseringen (75 en 300 mg eenmaal daags) is rilpivirine geassocieerd met verlenging van het QTc-interval op het elektrocardiogram (ECG) (zie de rubrieken 4.5, 4.8 en 5.2). EDURANT is in de aanbevolen dosering van 25 mg eenmaal daags niet geassocieerd met een klinisch

relevant effect op de QTc. Bij gebruik van EDURANT is voorzichtigheid geboden als het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen met een bekend risico op *torsade de pointes*.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met ernstige immuundeficiëntie kan bij de start van de ARCT een ontstekingsreactie op asymptomatische of residuele opportunistische pathogenen ontstaan. Dit kan ernstige klinische aandoeningen of een verergering van de symptomen veroorzaken. Zulke reacties werden meestal waargenomen binnen de eerste weken of maanden na het instellen van de ARCT. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie door *Pneumocystis jiroveci*. Alle ontstekingssymptomen dienen te worden geëvalueerd en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.8).

*Zwangerschap*
EDURANT dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt indien het mogelijke voordeel het mogelijke risico rechtvaardigt. Als rilpivirine 25 mg eenmaal daags werd ingenomen tijdens de zwangerschap, werden lagere blootstellingsniveaus aan rilpivirine waargenomen. In de fase 3-studies is lagere blootstelling aan rilpivirine, vergelijkbaar met niveaus die werden waargenomen tijdens de zwangerschap, geassocieerd met een verhoogd risico van virologisch falen. Derhalve dient de *viral load* nauwlettend te worden gevolgd (zie rubriek 4.6, 5.1 en 5.2). Als alternatief kan worden overwogen over te stappen naar een ander ART-schema.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van EDURANT

EDURANT bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of een glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de blootstelling aan rilpivirine beïnvloeden

Rilpivirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP)3A. Geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, kunnen dus de klaring van rilpivirine beïnvloeden (zie rubriek 5.2). Er is waargenomen dat gelijktijdige toediening van rilpivirine en geneesmiddelen die CYP3A induceren, leidde tot verlaging van de plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen het therapeutisch effect van rilpivirine zou kunnen verlagen.
Er is waargenomen dat gelijktijdige toediening van rilpivirine en geneesmiddelen die CYP3A remmen, leidde tot verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine.
Gelijktijdige toediening van rilpivirine en geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen, kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen mogelijk het therapeutisch effect van EDURANT kan verlagen.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van rilpivirine

Het is niet waarschijnlijk dat rilpivirine in de aanbevolen dosis een klinisch relevant effect zal hebben op de blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen.
Rilpivirine remt P-glycoproteïne *in vitro* ($IC_{50}$ is 9,2 µM). In een klinische studie beïnvloedde rilpivirine de farmacokinetiek van digoxine niet significant. Het kan echter niet helemaal worden uitgesloten dat rilpivirine de blootstelling aan andere geneesmiddelen die worden getransporteerd door P-glycoproteïne en die gevoeliger zijn voor intestinale P-gp remming, zoals dabigatran etexilaat, kan verhogen.

Rilpivirine is een *in vitro* remmer van de *transporter* MATE-2K met een $IC_{50}$ van < 2,7 nM. De klinische gevolgen van deze bevinding zijn momenteel onbekend.

Tabel 1 toont bekende en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen.

*Interactietabel*
Onderzoeken naar interacties zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Tabel 1 geeft de interacties tussen rilpivirine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen weer (een versterking wordt aangeduid met '↑', een verzwakking met '↓', geen wijziging met '↔', niet van toepassing met n.v.t., betrouwbaarheidsinterval met 'BI').

**Tabel 1: INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN**

| **Geneesmiddelen per therapeutisch gebied** | **Interactie Gemiddelde verandering (geometrisch gemiddelde; %)** | **Aanbevelingen over gelijktijdige toediening** |
|---|---|---|
| **ANTI-INFECTIEMIDDELEN** | | |
| **Antiretrovirale middelen** | | |
| *HIV NRTI's/N[t]RTI's* | | |
| Didanosine*#<br>400 mg eenmaal daags | didanosine AUC ↑ 12%<br>didanosine $C_{min}$ n.v.t.<br>didanosine $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. Didanosine dient te worden toegediend minstens twee uur voor of vier uur na rilpivirine. |
| Tenofovirdisoproxil*#<br>245 mg eenmaal daags | tenofovir AUC ↑ 23%<br>tenofovir $C_{min}$ ↑ 24%<br>tenofovir $C_{max}$ ↑ 19%<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| Andere NRTI's (abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine en zidovudine) | Niet onderzocht. Er worden geen klinisch relevante interacties tussen deze geneesmiddelen verwacht. | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| *HIV NNRTI's* | | |
| NNRTI's (delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine) | Niet onderzocht. | Het wordt niet aanbevolen om rilpivirine gelijktijdig toe te dienen met andere NNRTI's. |
| *HIV PI's – met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir* | | |
| Darunavir/ritonavir*#<br>800/100 mg eenmaal daags | darunavir AUC ↔<br>darunavir $C_{min}$ ↓ 11%<br>darunavir $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↑ 130%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↑ 178%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↑ 79%<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | Gelijktijdig gebruik van rilpivirine met door ritonavir gebooste PI's veroorzaakt een verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine, maar er is geen dosisaanpassing vereist. |
| Lopinavir/ritonavir (zachte gelcapsule)*#<br>400/100 mg tweemaal daags | lopinavir AUC ↔<br>lopinavir $C_{min}$ ↓ 11%<br>lopinavir $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↑ 52%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↑ 74%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↑ 29%<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | |

| | | |
|---|---|---|
| Andere gebooste PI's (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir) | Niet onderzocht. | |
| *HIV PI's – zonder gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir* | | |
| Ongebooste PI's (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir) | Niet onderzocht. Verhoogde blootstelling aan rilpivirine wordt verwacht.<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| *CCR5-antagonisten* | | |
| Maraviroc | Niet onderzocht. Er worden geen klinisch relevante interacties tussen deze geneesmiddelen verwacht. | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| *HIV Integrase Strand Transfer Inhibitors* | | |
| Raltegravir* | raltegravir AUC ↑ 9%<br>raltegravir $C_{min}$ ↑ 27%<br>raltegravir $C_{max}$ ↑ 10%<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **Andere antivirale middelen** | | |
| Ribavirine | Niet onderzocht. Er worden geen klinisch relevante interacties tussen deze geneesmiddelen verwacht. | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| Simeprevir* | simeprevir AUC ↔<br>simeprevir $C_{min}$ ↔<br>simeprevir $C_{max}$ ↑ 10%<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↑ 25%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **ANDERE MIDDELEN** | | |
| **ANTI-EPILEPTICA** | | |
| Carbamazepine<br>Oxcarbazepine<br>Fenobarbital<br>Fenytoïne | Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met deze anti-epileptica, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). |
| **AZOL-ANTIMYCOTICA** | | |
| Ketoconazol*[#]<br>400 mg eenmaal daags | ketoconazol AUC ↓ 24%<br>ketoconazol $C_{min}$ ↓ 66%<br>ketoconazol $C_{max}$ ↔<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen door hoge dosis rilpivirine in de studie)<br><br>rilpivirine AUC ↑ 49%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↑ 76%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↑ 30%<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | Bij de aanbevolen dosering van 25 mg eenmaal daags is geen dosisaanpassing vereist als rilpivirine gelijktijdig wordt toegediend met ketoconazol. |
| Fluconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol | Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van EDURANT met azol-antimycotica kan een verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken.<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **MIDDELEN TEGEN MYCOBACTERIËN** | | |
| Rifabutine*<br>300 mg eenmaal daags[†] | rifabutine AUC ↔<br>rifabutine $C_{min}$ ↔ | Tijdens gelijktijdige toediening van rilpivirine met rifabutine dient de dosis |

| | | |
|---|---|---|
| 300 mg eenmaal daags (+ 25 mg eenmaal daags rilpivirine)<br><br>300 mg eenmaal daags (+ 50 mg eenmaal daags rilpivirine) | rifabutine $C_{max}$ ↔<br>25-*O*-desacetyl-rifabutine AUC ↔<br>25-*O*-desacetyl-rifabutine $C_{min}$ ↔<br>25-*O*-desacetyl-rifabutine $C_{max}$ ↔<br><br>rilpivirine AUC ↓ 42%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↓ 48%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↓ 31%<br><br>rilpivirine AUC ↑ 16%*<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔*<br>rilpivirine $C_{max}$ ↑ 43%*<br><br>* vergeleken met 25 mg eenmaal daags alleen rilpivirine<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | van rilpivirine te worden verhoogd van 25 mg eenmaal daags naar 50 mg eenmaal daags. Wanneer de gelijktijdige toediening van rifabutine wordt gestopt, dient de dosis van rilpivirine te worden verlaagd naar 25 mg eenmaal daags. |
| Rifampicine*#<br>600 mg eenmaal daags | rifampicine AUC ↔<br>rifampicine $C_{min}$ n.v.t.<br>rifampicine $C_{max}$ ↔<br>25-desacetyl-rifampicine AUC ↓ 9%<br>25-desacetyl-rifampicine $C_{min}$ n.v.t.<br>25-desacetyl-rifampicine $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↓ 80%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↓ 89%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↓ 69%<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met rifampicine aangezien gelijktijdige toediening waarschijnlijk leidt tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). |
| Rifapentine | Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met rifapentine aangezien gelijktijdige toediening waarschijnlijk leidt tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). |
| **MACROLIDE ANTIBIOTICA** | | |
| Claritromycine<br>Erytromycine | Niet onderzocht. Verhoogde blootstelling aan rilpivirine wordt verwacht.<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | Waar mogelijk dienen alternatieven zoals azitromycine te worden overwogen. |
| **GLUCOCORTICOÏDEN** | | |
| Dexamethason (systemisch, behalve als eenmalige dosis) | Niet onderzocht. Dosisafhankelijke dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met systemisch dexamethason (behalve als eenmalige dosis), aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). Alternatieven dienen te worden overwogen, in het bijzonder voor langdurig gebruik. |
| **PROTONPOMPREMMERS** | | |
| Omeprazol*#<br>20 mg eenmaal daags | omeprazol AUC ↓ 14%<br>omeprazol $C_{min}$ n.v.t.<br>omeprazol $C_{max}$ ↓ 14%<br>rilpivirine AUC ↓ 40%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↓ 33%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↓ 40%<br><br>(verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met protonpompremmers aangezien gelijktijdige toediening waarschijnlijk leidt tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). |

| | | |
|---|---|---|
| Lansoprazol<br>Rabeprazol<br>Pantoprazol<br>Esomeprazol | Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag) | |
| **$H_2$-RECEPTORANTAGONISTEN** | | |
| Famotidine*#<br>40 mg eenmalige dosis ingenomen 12 uur voor rilpivirine | rilpivirine AUC ↓ 9%<br>rilpivirine $C_{min}$ n.v.t.<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | De combinatie van rilpivirine en $H_2$-receptorantagonisten moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt. Alleen $H_2$-receptorantagonisten die eenmaal daags kunnen worden gedoseerd, mogen gebruikt worden. Er moet een strikt doseringsschema worden gebruikt, waarin $H_2$-receptorantagonisten minstens 12 uur voor of minstens 4 uur na rilpivirine worden ingenomen. |
| Famotidine*#<br>40 mg eenmalige dosis ingenomen 2 uur voor rilpivirine | rilpivirine AUC ↓ 76%<br>rilpivirine $C_{min}$ n.v.t.<br>rilpivirine $C_{max}$ ↓ 85%<br><br>(verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag) | |
| Famotidine*#<br>40 mg eenmalige dosis ingenomen 4 uur na rilpivirine | rilpivirine AUC ↑ 13%<br>rilpivirine $C_{min}$ n.v.t.<br>rilpivirine $C_{max}$ ↑ 21% | |
| Cimetidine<br>Nizatidine<br>Ranitidine | Niet onderzocht.<br><br>(verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag) | |
| **ANTACIDA** | | |
| Antacida (bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat) | Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag) | De combinatie van rilpivirine en antacida moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt. Antacida mogen alleen worden toegediend ofwel minstens 2 uur voor ofwel minstens 4 uur na rilpivirine. |
| **NARCOTISCHE ANALGETICA** | | |
| Methadon*<br>individuele dosis van 60 mg tot 100 mg eenmaal daags | R(-) methadon AUC ↓ 16%<br>R(-) methadon $C_{min}$ ↓ 22%<br>R(-) methadon $C_{max}$ ↓ 14%<br>rilpivirine AUC ↔*<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔*<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔*<br>* op basis van historische controles | Er zijn geen dosisaanpassingen vereist als methadon gelijktijdig wordt toegediend met rilpivirine. Klinische opvolging wordt echter aanbevolen, aangezien het nodig kan zijn onderhoudstherapie met methadon bij sommige patiënten aan te passen. |
| **ANTI-ARRHYTMICA** | | |
| Digoxine* | digoxine AUC ↔<br>digoxine $C_{min}$ n.v.t.<br>digoxine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **ANTICOAGULANTIA** | | |
| Dabigatran etexilaat | Niet onderzocht. Een risico op stijgingen in de plasmaconcentraties van dabigatran kan niet worden uitgesloten.<br><br>(remming van intestinaal P-gp) | De combinatie van rilpivirine en dabigatran etexilaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt. |
| **ANTIDIABETICA** | | |
| Metformine*<br>850 mg eenmalige dosis | metformine AUC ↔<br>metformine $C_{min}$ n.v.t.<br>metformine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |

| | | |
|---|---|---|
| **KRUIDENMIDDELEN** | | |
| Sint-janskruid<br>*(Hypericum perforatum)* | Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met middelen die sint-janskruid bevatten, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). |
| **ANALGETICA** | | |
| Paracetamol*[#]<br>500 mg eenmalige dosis | paracetamol AUC ↔<br>paracetamol $C_{min}$ n.v.t.<br>paracetamol $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↑ 26%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **ORALE ANTICONCEPTIVA** | | |
| Ethinylestradiol*<br>0,035 mg eenmaal daags<br>Norethindron*<br>1 mg eenmaal daags | ethinylestradiol AUC ↔<br>ethinylestradiol $C_{min}$ ↔<br>ethinylestradiol $C_{max}$ ↑ 17%<br>norethindron AUC ↔<br>norethindron $C_{min}$ ↔<br>norethindron $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↔*<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔*<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔*<br>* op basis van historische controles | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **HMG-CO-A-REDUCTASEREMMERS** | | |
| Atorvastatine*[#]<br>40 mg eenmaal daags | atorvastatine AUC ↔<br>atorvastatine $C_{min}$ ↓ 15%<br>atorvastatine $C_{max}$ ↑ 35%<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔<br>rilpivirine $C_{max}$ ↓ 9% | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **FOSFODIËSTERASE, TYPE 5 (PDE-5) REMMERS** | | |
| Sildenafil*[#]<br>50 mg eenmalige dosis | sildenafil AUC ↔<br>sildenafil $C_{min}$ n.v.t.<br>sildenafil $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| Vardenafil<br>Tadalafil | Niet onderzocht. | Er is geen dosisaanpassing vereist. |

* De interactie tussen rilpivirine en het geneesmiddel werd onderzocht in een klinische studie. Alle andere getoonde geneesmiddelinteracties zijn voorspellingen.

[#] Deze interactiestudie is uitgevoerd met een hogere dosis dan de aanbevolen dosis voor rilpivirine, waarmee het maximale effect op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel werd gemeten. De dosisaanbeveling is van toepassing op de aanbevolen dosis van rilpivirine van 25 mg eenmaal daags.

[†] Deze interactiestudie is uitgevoerd met een dosis hoger dan de voor rilpivirine aanbevolen dosis.

QT-verlengende geneesmiddelen

Er is beperkt informatie beschikbaar over de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie tussen rilpivirine en geneesmiddelen die het QTc-interval van het ECG verlengen. In een studie met gezonde personen bleken supratherapeutische doses van rilpivirine (75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags) het QTc-interval van het ECG te verlengen (zie rubriek 5.1). EDURANT dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met een geneesmiddel met een bekend risico op *torsade de pointes*.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat rilpivirine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is (zie rubriek 4.4, 5.1 en 5.2). Tijdens de zwangerschap zijn lagere blootstellingsniveaus aan rilpivirine waargenomen. Derhalve dient de *viral load* nauwlettend te worden gevolgd.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van rilpivirine tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rilpivirine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Rilpivirine wordt bij ratten in de melk uitgescheiden. Vanwege de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moeten moeders instructie krijgen geen borstvoeding te geven als zij behandeld worden met rilpivirine.

Om overdracht van hiv naar de zuigeling te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van rilpivirine op de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek zijn geen klinisch relevante effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

EDURANT heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid zijn gemeld bij sommige patiënten die met EDURANT werden behandeld. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de rijvaardigheid van de patiënt of het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma (1.368 patiënten in de gecontroleerde fase 3-studies TMC278-C209 (ECHO) en TMC278-C215 (THRIVE)) kreeg 55,7% van de patiënten te maken met ten minste één bijwerking (zie rubriek 5.1). De meest frequent gemelde bijwerkingen (≥ 2%) die ten minste van matige intensiteit waren, zijn depressie (4,1%), hoofdpijn (3,5%), insomnia (3,5%), rash (2,3%), en abdominale pijn (2,0%). De meest frequente ernstige behandelinggerelateerde bijwerkingen werden gemeld in 7 (1,0%) patiënten die rilpivirine ontvingen. De mediane blootstellingsduur voor patiënten in de arm met rilpivirine en in de arm met efavirenz was respectievelijk 104,3 en 104,1 weken. De meeste bijwerkingen traden op in de eerste 48 weken van de behandeling.

Bepaalde klinische laboratoriumafwijkingen (graad 3 of graad 4) die na het begin van de behandeling waren ontstaan, beschouwd worden als bijwerkingen en gemeld werden bij patiënten behandeld met EDURANT, waren pancreasamylase verhoogd (3,8%), verhoogde ASAT (2,3%), verhoogd ALAT (1,6%), LDL-cholesterol verhoogd (nuchter, 1,5%), witte bloedceltelling verlaagd (1,2%), lipase verhoogd (0,9%), bilirubine verhoogd (0,7%), triglyceriden verhoogd (nuchter, 0,6%), hemoglobine verlaagd (0,1%), plaatjestelling verlaagd (0,1%), en totaal cholesterol verhoogd (nuchter, 0,1%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld bij volwassen patiënten die werden behandeld met rilpivirine, zijn samengevat in Tabel 2. De bijwerkingen zijn aangegeven per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10) en soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende frequentie.

**Tabel 2: Bijwerkingen gemeld bij ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde volwassen patiënten die werden behandeld met rilpivirine (*gepoolde* gegevens uit de week-96-analyse van de fase 3-studies ECHO en THRIVE) N=686**

| **Systeem/Orgaanklasse (SOC)** | **Frequentie** | **Bijwerkingen (Rilpivirine + BR)** |
|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen | vaak | witte bloedceltelling verlaagd<br>hemoglobine verlaagd<br>plaatjestelling verlaagd |
| Immuunsysteemaandoeningen | soms | immuunreactiveringssyndroom |
| Voedings- en stofwisselings-stoornissen | zeer vaak | totaal cholesterol verhoogd (nuchter)<br>LDL-cholesterol verhoogd (nuchter) |
| | vaak | verminderde eetlust<br>triglyceriden verhoogd (nuchter) |
| Psychische stoornissen | zeer vaak | insomnia |
| | vaak | abnormale dromen<br>depressie<br>slaapstoornis<br>zwaarmoedige stemming |
| Zenuwstelselaandoeningen | zeer vaak | hoofdpijn<br>duizeligheid |
| | vaak | somnolentie |
| Maag-darmstelselaandoeningen | zeer vaak | nausea<br>pancreasamylase verhoogd |
| | vaak | abdominale pijn<br>braken<br>lipase verhoogd<br>abdominaal ongemak<br>droge mond |
| Lever- en galaandoeningen | zeer vaak | transaminasen verhoogd |
| | vaak | bilirubine verhoogd |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | vaak | rash |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | vaak | vermoeidheid |

BR=*background regimen*
N=aantal personen

*Laboratoriumafwijkingen*
In de rilpivirine-arm in de analyse van week 96 van de fase 3-studies ECHO en THRIVE was de gemiddelde afwijking ten opzichte van het begin van de studie (*baseline*) in totaal cholesterol (nuchter) 5 mg/dl, in HDL-cholesterol (nuchter) 4 mg/dl, in LDL-cholesterol (nuchter) 1 mg/dl, en in triglyceriden (nuchter) -7 mg/dl.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

*Immuunreactiveringssyndroom*
Bij hiv-patiënten met ernstige immuundeficiëntie bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie (ARCT) kan een ontstekingsreactie optreden tegen asymptomatische of residuele opportunistische infecties. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten (vanaf 12 jaar en jonger dan 18 jaar)

*TMC278-C213 Cohort 1*
De evaluatie van de veiligheid is gebaseerd op de analyse van gegevens op week 48 van cohort 1 van de eenarmige open-label fase 2-studie TMC278-C213, waarin 36 met hiv-1 geïnfecteerde ART-naïeve adolescente patiënten met een lichaamsgewicht van minstens 32 kg rilpivirine ontvingen (25 mg eenmaal daags) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De mediane blootstellingsduur voor patiënten was 63,5 weken. Er waren geen patiënten die omwille van bijwerkingen met de behandeling stopten. Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld ten opzichte van die die bij volwassenen worden gezien.

De meeste bijwerkingen waren van graad 1 of 2. De meest voorkomende bijwerkingen gemeld in cohort 1 van de studie TMC278-C213 (alle graden, 10% of vaker) waren hoofdpijn (19,4%), depressie (19,4%), somnolentie (13,9%) en nausea (11,1%). Er werden geen graad 3-4 laboratoriumafwijkingen voor ASAT/ALAT of graad 3-4 bijwerkingen van verhoogd transaminase gemeld.

Er waren geen nieuwe zorgelijke waarnemingen betreffende de veiligheid in de analyse van week 240 van cohort 1 van de TMC278-C213-studie bij adolescenten.

Pediatrische patiënten (vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar)

*TMC278-C213 Cohort 2*
Cohort 2 van de eenarmige open-label fase 2-studie TMC278-C213 was opgezet om de veiligheid te evalueren van de aan het gewicht aangepaste doses rilpivirine 12,5, 15 en 25 mg eenmaal daags bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten die niet eerder met antiretrovirale therapie behandeld waren (vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar en met een gewicht van ten minste 17 kg) (zie rubriek 5.1). De mediane blootstellingsduur voor patiënten in de analyse in week 48 (inclusief studie-extensie na week 48) was 69,5 (range 35 tot 218) weken.

Alle bijwerkingen waren licht of matig. Bijwerkingen gemeld bij ten minste 2 deelnemers, ongeacht de ernst, waren: verminderde eetlust (3/18, 16,7%), braken (2/18, 11,1%), ALAT verhoogd (2/18, 11,1%), ASAT verhoogd (2/18, 11,1%) en rash (2/18, 11,1%). Er waren geen patiënten die omwille van bijwerkingen met de behandeling stopten. Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld ten opzichte van die die bij volwassenen worden gezien.

*TMC278HTX2002*
De eenarmige open-label fase 2-studie TMC278HTX2002 was opgezet om de veiligheid te evalueren van de aan het gewicht aangepaste doses rilpivirine 12,5, 15 en 25 mg eenmaal daags bij hiv-1 geïnfecteerde patiënten bij wie het virus onderdrukt is (vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar en met een gewicht van ten minste 10 kg) (zie rubriek 5.1). De mediane blootstellingsduur voor patiënten in de analyse in week 48 was 48,4 (range 47 tot 52) weken.

Alle bijwerkingen waren licht of matig van ernst. Bijwerkingen gemeld bij ten minste 2 deelnemers, ongeacht de ernst, waren: braken (4/26, 15,4%), abdominale pijn (3/26, 11,5%), nausea (2/26, 7,7%), ALAT verhoogd (3/26, 11,5%), ASAT verhoogd (2/26, 7,7%) en verminderde eetlust (2/26, 7,7%). Er waren geen patiënten die omwille van bijwerkingen met de behandeling stopten. Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld ten opzichte van die die bij volwassenen worden gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van rilpivirine bij kinderen jonger dan 2 jaar of met een gewicht van minder dan 14 kg zijn niet vastgesteld.

Andere bijzondere populaties

*Patiënten met een co-infectie met het hepatitis B- en/of het hepatitis C-virus*
Bij patiënten die rilpivirine ontvingen en tegelijkertijd een infectie hadden met het hepatitis B- of C-virus, was de incidentie van verhoogde leverenzymen hoger dan bij patiënten die rilpivirine ontvingen en geen co-infectie hadden. In de efavirenz-arm werd hetzelfde waargenomen. De

farmacokinetische blootstelling aan rilpivirine in patiënten met een co-infectie was vergelijkbaar met die bij patiënten zonder co-infectie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
**België**
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
**Nederland**
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum tegen een overdosering met EDURANT. Er is beperkte ervaring met overdosering met rilpivirine bij de mens. Symptomen van overdosering zijn onder andere hoofdpijn, nausea, duizeligheid en/of abnormaal dromen. De behandeling van overdosering met rilpivirine bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, inclusief opvolging van de vitale functies en het ECG (QT-interval) en de observatie van de klinische toestand van de patiënt. Verdere aanpak dient te gebeuren zoals klinisch aangewezen of zoals aanbevolen door het nationale antigifcentrum, voor zover aanwezig. Aangezien rilpivirine sterk gebonden is aan plasma-eiwitten, is het niet aannemelijk dat dialyse kan bijdragen tot een aanzienlijke verwijdering van de werkzame stof.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer, ATC-code: J05AG05.

Werkingsmechanisme

Rilpivirine is een diarylpyrimidine-NNRTI van hiv-1. De activiteit van rilpivirine wordt teweeggebracht via niet-competitieve remming van hiv-1-reverse transcriptase (RT). Rilpivirine remt de DNA polymerases α, β en γ in menselijke cellen niet.

Antivirale activiteit *in vitro*

Rilpivirine vertoonde activiteit tegen laboratoriumstammen van *wild-type* hiv-1 in een acuut geïnfecteerde T-cellijn, met een mediane $EC_{50}$-waarde voor hiv-1/IIIB van 0,73 nM (0,27 ng/ml). Hoewel rilpivirine *in vitro* beperkt activiteit vertoonde tegen hiv-2, met $EC_{50}$-waarden tussen 2.510 en 10.830 nM (van 920 tot 3.970 ng/ml), wordt behandeling van hiv-2-infectie met rilpivirine niet aanbevolen zolang klinische gegevens hierover ontbreken.

Rilpivirine vertoonde ook antivirale activiteit tegen een brede testgroep van primaire isolaten uit de hiv-1 groep M (subtype A, B, C, D, F, G, H), met $EC_{50}$-waarden van 0,07 tot 1,01 nM (van 0,03 tot 0,37 ng/ml) en primaire isolaten uit groep O met $EC_{50}$-waarden van 2,88 tot 8,45 nM (van 1,06 tot 3,10 ng/ml).

Resistentie

*In celkweken*
Rilpivirine-resistente stammen werden geselecteerd in een celkweek vanuit *wild-type* hiv-1 van verschillende bronnen en subtypes alsook vanuit NNRTI-resistente hiv-1. De frequentst waargenomen met resistentie geassocieerde mutaties die ontstonden, waren L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C en M230I.

De resistentie tegen rilpivirine werd bepaald als een *fold change* (FC) in de $EC_{50}$-waarde boven de biologische grenswaarde (*biological cut-off*; BCO) van de assay.

*Bij therapienaïeve volwassen personen*
Voor de resistentieanalyse werd een bredere definitie van virologisch falen gebruikt dan in de primaire werkzaamheidsanalyse. In de analyse van *gepoolde* resistentiegegevens van week 48 uit de fase 3-studies waren er van 62 gevallen van virologisch falen (op een totaal van 72) in de rilpivirine-arm gegevens over resistentie op *baseline* en het tijdstip van falen. In deze analyse waren de met resistentie geassocieerde mutaties (RAM's) geassocieerd met NNRTI-resistentie en ontstaan bij minstens twee gevallen van virologisch falen op rilpivirine: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y en F227C. In de studies had aanwezigheid van de mutaties V90I en V189I op *baseline* geen effect op de respons. De E138K-substitutie kwam het meest voor tijdens behandeling met rilpivirine, gewoonlijk in combinatie met de M184I-substitutie. In de analyse van week 48 hadden 31 van de 62 gevallen van virologisch falen op rilpivirine gelijktijdig NNRTI- en NRTI-RAM's; 17 van die 31 gevallen hadden een combinatie van E138K en M184I. De vaakst voorkomende mutaties waren dezelfde in de analyse van week 48 en week 96.

In de *gepoolde* week-96-resistentieanalyse werden in de tweede 48 weken lagere percentages van virologisch falen waargenomen dan in de eerste 48 weken van de behandeling. In de analyse van week 48 tot week 96 traden in de rilpivirine- en efavirenz-arm respectievelijk 24 (3,5%) en 14 (2,1%) extra gevallen van virologisch falen op. Van deze gevallen van virologisch falen kwamen er respectievelijk 9 van de 24 en 4 van de 14 voor bij patiënten met een *baseline viral load* < 100.000 kopieën/ml.

*Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 12 jaar en jonger dan 18 jaar*
In de resistentieanalyse van week 240 van cohort 1 van TMC278-C213 werden met rilpivirineresistentie geassocieerde mutaties (RAM's) waargenomen bij 46,7% (7/15) van de personen met virologisch falen en genotypische gegevens na *baseline*. Alle personen met rilpivirine-RAM's hadden ook minstens 1 behandelingsgerelateerde NRTI-RAM op het laatste meetpunt na *baseline* waarop genotypische gegevens beschikbaar zijn.

*Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar*
In de definitieve resistentieanalyse van cohort 2 van TMC278-C213 werden rilpivirine-RAM's waargenomen bij 83,3% (5/6) van de personen met genotypische gegevens na *baseline*; hiervan deden bij 2/6 personen de RAM's zich voor binnen de eerste 48 weken en 4 personen met rilpivirine-RAM's hadden ook minstens 1 behandelingsgerelateerde NRTI-RAM op het laatste meetpunt na *baseline* waarop genotypische gegevens beschikbaar zijn.

*Bij virologisch onderdrukte pediatrische personen vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar*
In de TMC278HTX2002-studie was er bij geen van de personen sprake van virologisch falen en werd er geen resistentie na het begin van de behandeling waargenomen.

Alle beschikbare *in-vitro*- en *in-vivo*-gegevens bij therapienaïeve personen in aanmerking nemend, is het mogelijk dat de volgende met resistentie geassocieerde mutaties, indien aanwezig op *baseline*, de activiteit van rilpivirine aantasten: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I en M230L. Deze met rilpivirineresistentie geassocieerde mutaties zijn alleen bedoeld als leidraad bij het gebruik van EDURANT bij therapienaïeve patiënten. Deze met resistentie geassocieerde mutaties werden afgeleid van *in-vivo*-gegevens van alleen therapienaïeve personen en kunnen daarom niet worden gebruikt om de

activiteit van rilpivirine te voorspellen bij personen die virologisch faalden op een behandelingsschema met een antiretroviraal geneesmiddel.

Net als bij andere antiretrovirale geneesmiddelen dient het gebruik van EDURANT geleid te worden door resistentieonderzoek.

Kruisresistentie

*Site-gericht NNRTI mutant virus*
In een testgroep van 67 hiv-1-recombinante laboratoriumstammen met één met resistentie-geassocieerde mutatie op RT-posities geassocieerd met NNRTI-resistentie, waaronder de vaakst gevonden K103N en Y181C, vertoonde rilpivirine antivirale activiteit tegen 64 (96%) van deze stammen. De enkelvoudige met resistentie geassocieerde mutaties die waren geassocieerd met verlies van gevoeligheid voor rilpivirine waren: K101P, Y181I en Y181V. De K103N-substitutie leidde zelf niet tot verlaagde gevoeligheid voor rilpivirine, maar de combinatie van K103N en L100I resulteerde in een 7-voudig verminderde gevoeligheid voor rilpivirine.

*Recombinante klinische isolaten*
Rilpivirine behield antivirale activiteit (FC ≤ BCO) bij 62% van 4.786 hiv-1-recombinante klinische isolaten die resistent waren tegen efavirenz en/of nevirapine.

*Therapienaïeve met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten*
In de *gepoolde* week-96-resistentieanalyse van de fase 3-studies (ECHO en THRIVE), vertoonden 42 van de 86 personen met virologisch falen op rilpivirine resistentie tegen rilpivirine, welke is ontstaan na het begin van de behandeling (genotypische analyse). Bij deze patiënten is fenotypische kruisresistentie voor andere NNRTI's als volgt waargenomen: etravirine 32/42, efavirenz 30/42 en nevirapine 16/42. Bij patiënten met een *baseline viral load* ≤ 100.000 kopieën/ml, vertoonden 9 van de 27 patiënten met virologisch falen op rilpivirine resistentie tegen rilpivirine, welke is ontstaan na het begin van de behandeling (genotypische analyse), met de volgende frequentie van fenotypische kruisresistentie: etravirine 4/9, efavirenz 3/9 en nevirapine 1/9.

Effecten op het elektrocardiogram

Het effect van rilpivirine in de aanbevolen dosering van 25 mg eenmaal daags op het QTcF-interval werd geëvalueerd in een gerandomiseerde crossoverstudie met placebocontrole en actieve controle (moxifloxacine 400 mg eenmaal daags) bij 60 gezonde volwassenen, met 13 metingen gedurende 24 uur bij *steady state*. EDURANT is in de aanbevolen dosering van 25 mg eenmaal daags niet geassocieerd met een klinisch relevant effect op de QTc-tijd.

Bij onderzoek van supratherapeutische doseringen van rilpivirine van 75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags bij gezonde volwassenen, waren de gemiddelde maximale verschillen in het QTcF-interval op corresponderende tijdstippen (tussen haakjes de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo na correctie voor de *baseline*-waarde respectievelijk 10,7 (15,3) en 23,3 (28,4) ms. Bij *steady state* resulteerde toediening van rilpivirine 75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags in een gemiddelde $C_{max}$ die respectievelijk ongeveer het 2,6- en 6,7-voudige was van de gemiddelde *steady state* $C_{max}$ die werd waargenomen met de aanbevolen dosering van rilpivirine van 25 mg eenmaal daags.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten
*Therapienaïeve volwassen personen*
Het bewijs van werkzaamheid van rilpivirine is gebaseerd op de analyses van de gegevens na 96 weken uit twee gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3-studies met actieve controle, TMC278-C209 (ECHO) en TMC278-C215 (THRIVE). De studies waren identiek van opzet, met uitzondering van het *background regimen* (BR). In de werkzaamheidsanalyse van week 96 werd het virologische responspercentage [bevestigde ondetecteerbare *viral load* (< 50 hiv-1 RNA kopieën/ml)] beoordeeld

bij patiënten die eenmaal daags 25 mg rilpivirine ontvingen naast een BR, tegenover patiënten die eenmaal daags 600 mg efavirenz ontvingen naast een BR. In elk van de studies werd voor rilpivirine een vergelijkbare werkzaamheid gezien, wat een bewijs is voor non-inferioriteit ten opzichte van efavirenz.

In de studies werden ART-naïeve patiënten geïncludeerd met een hiv-1-infectie en met een plasma hiv-1 RNA-waarde van ≥ 5.000 kopieën/ml. Deze patiënten werden gescreend op gevoeligheid voor N(t)RTI's en op afwezigheid van specifieke met NNRTI-resistentie geassocieerde mutaties. In de ECHO-studie was het BR vastgelegd op de N(t)RTI's tenofovirdisoproxilfumaraat plus emtricitabine. In de THRIVE-studie bestond het BR uit twee door de onderzoeker gekozen N(t)RTI's: tenofovirdisoproxilfumaraat plus emtricitabine of zidovudine plus lamivudine of abacavir plus lamivudine. Voor randomisatie werd in de ECHO-studie gestratificeerd op de *viral load* bij screening. Voor randomisatie werd in de THRIVE-studie gestratificeerd op de *viral load* bij screening en op het BR van N(t)RTI's.

Deze analyse omvatte 690 patiënten in de ECHO-studie en 678 patiënten in de THRIVE-studie die 96 weken behandeling hadden voltooid of eerder waren gestopt.

In de analyse van de *gepoolde* gegevens van de ECHO-studie en de THRIVE-studie waren de demografische en de *baseline* kenmerken evenwichtig verdeeld over de rilpivirine-arm en de efavirenz-arm. Tabel 3 toont bepaalde *baseline* ziektekenmerken van de patiënten in de rilpivirine-arm en de efavirenz-arm.

**Tabel 3: Ziektekenmerken op *baseline* van ART-naïeve volwassen personen met een hiv-1-infectie, in de studies ECHO en THRIVE (*gepoolde* analyse)**

| | ***Gepoolde* gegevens van de studies ECHO en THRIVE** | |
|---|---|---|
| | **Rilpivirine+ BR N=686** | **Efavirenz + BR N=682** |
| ***Baseline* ziektekenmerken** | | |
| Mediaan hiv-1 RNA in plasma (range) op *baseline*, $\log_{10}$ kopieën/ml | 5,0 (2-7) | 5,0 (3-7) |
| Mediaan aantal CD4+ cellen (range) op *baseline*, x $10^6$ cellen/l | 249 (1-888) | 260 (1-1.137) |
| Percentage personen met co-infectie met hepatitis B/C-virus | 7,3% | 9,5% |
| Percentage patiënten met de volgende *background regimens*: | | |
| tenofovirdisoproxilfumaraat plus emtricitabine | 80,2% | 80,1% |
| zidovudine plus lamivudine | 14,7% | 15,1% |
| abacavir plus lamivudine | 5,1% | 4,8% |

BR=*background regimen*

Tabel 4 hieronder laat de resultaten zien van de werkzaamheidsanalyse van week 48 en week 96 voor patiënten behandeld met rilpivirine en patiënten behandeld met efavirenz, uit de *gepoolde* gegevens van de studies ECHO en THRIVE. Het responspercentage (bevestigde ondetecteerbare *viral load* < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml) in week 96 was vergelijkbaar tussen de rilpivirine-arm en de efavirenz-arm. De incidentie van virologisch falen was in week 96 in de rilpivirine-arm hoger dan in de efavirenz-arm; de meeste gevallen van virologisch falen traden echter op binnen de eerste 48 weken van de behandeling. In week 96 waren in de efavirenz-arm meer patiënten met de behandeling gestopt wegens ongewenste voorvallen dan in de rilpivirine-arm. De meeste van deze gevallen van stopzetting traden op in de eerste 48 weken van de behandeling.

| **Tabel 4: Virologische resultaten bij volwassen personen van de studies ECHO en THRIVE (*gepoolde* gegevens in de week-48-(primaire) en week-96-analyse; ITT-TLOVR*)** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ***Resultaat van de week-48-analyse*** | | | ***Resultaat van de week-96-analyse*** | | |
| | **Rilpivirine + BR N=686** | **Efavirenz + BR N=682** | **Waar-genomen verschil (95%-BI)** ± | **Rilpivirine + BR N=686** | **Efaviren z + BR N=682** | **Waar-genomen verschil (95%-BI)** ± |
| Respons (bevestigd < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml)§# | 84,3% (578/686) | 82,3% (561/682) | 2,0 (-2,0; 6,0) | 77,6% (532/686) | 77,6% (529/682) | 0 (-4,4; 4,4) |
| Non-respons | | | | | | |
| Virologisch falen† | | | | | | |
| Totaal | 9,0% (62/686) | 4,8% (33/682) | NB | 11,5% (79/686) | 5,9% (40/682) | NB |
| ≤ 100.000 | 3,8% (14/368) | 3,3% (11/330) | NB | 5,7% (21/368) | 3,6% (12/329) | NB |
| > 100.000 | 15,1% (48/318) | 6,3% (22/352) | NB | 18,2% (58/318) | 7,9% (28/353) | NB |
| Overlijden | 0,1% (1/686) | 0,4% (3/682) | NB | 0,1% (1/686) | 0,9% (6/682) | NB |
| Gestopt vanwege ongewenst voorval (*adverse event*, AE) | 2,0% (14/686) | 6,7% (46/682) | NB | 3,8% (26/682) | 7,6% (52/682) | NB |
| Gestopt om een niet-AE reden¶ | 4,5% (31/686) | 5,7% (39/682) | NB | 7,0% (48/682) | 8,1% (55/682) | NB |
| ***Respons naar subcategorie*** | | | | | | |
| ***Naar background-NRTI*** | | | | | | |
| Tenofovir/emtricitabine | 83,5% (459/550) | 82,4% (450/546) | 1,0 (-3,4; 5,5) | 76,9% (423/550) | 77,3% (422/546) | -0,4% (-5,4; 4,6) |
| Zidovudine/lamivudine | 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/lamivudine | 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) |
| ***Naar viral load op baseline (kopieën/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) |
| ***Naar aantal CD4-cellen op baseline (x $10^6$ cellen/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=*background regimen*; BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal personen per behandelgroep; NB=niet bepaald.

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

± Op basis van normale benaderde waarde.

§ Personen die virologische respons bereikten (twee achtereenvolgende *viral loads* van < 50 kopieën/ml) en dit behielden tot en met week 48/96.

\# Voorspelde verschillen in responspercentages (95%-BI): voor de week-48-analyse: 1,6% (-2,2%; 5,3%) en voor de week-96-analyse: -0,4% (-4,6%; 3,8%); beide p-waarden < 0,0001 (non-inferioriteit bij een grens van 12%) op basis van het logistisch regressiemodel, inclusief stratificatiefactoren en studie.

† Virologisch falen in de *gepoolde* werkzaamheidsanalyse: betreft *rebounders* (bevestigde *viral load* ≥ 50 kopieën/ml na eerdere respons) of personen zonder eerdere suppressie (geen bevestigde *viral load* < 50 kopieën/ml, ofwel nog steeds in behandeling, ofwel gestopt wegens gebrek aan of verlies van effectiviteit).

¶ bijv. *lost to follow-up*, *non-compliance*, *withdrew consent*.

In de *gepoolde* analyse van de studies ECHO en THRIVE was de gemiddelde verandering in het aantal CD4+-cellen in week 96 ten opzichte van baseline +228 x $10^6$ cellen/l in de rilpivirine-arm en

+219 x $10^6$ cellen/l in de efavirenz-arm [geschat verschil tussen behandelingen (95%-BI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

De resistentieresultaten van de *gepoolde* week-96-resistentieanalyse voor patiënten met virologisch falen zoals gedefinieerd in het protocol en de gepaarde genotypes (op *baseline* en bij falen) worden getoond in Tabel 5.

**Tabel 5: Resistentieresultaat naar gebruikt *background* NRTI-schema (*gepoolde* resultaten uit de studies ECHO en THRIVE van de week-96-resistentieanalyse)**

| | tenofovir/ emtricitabine | zidovudine/ lamivudine | abacavir/ lamivudine | Alle schema's* |
|---|---|---|---|---|
| ***Behandeld met rilpivirine*** | | | | |
| Resistent # tegen emtricitabine/lamivudine % (n/N) | 6,9 (38/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,4 (44/686) |
| Resistent tegen rilpivirine % (n/N) | 6,5 (36/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,1 (42/686) |
| ***Behandeld met efavirenz*** | | | | |
| Resistent tegen emtricitabine/lamivudine % (n/N) | 1,1 (6/546) | 1,9 (2/103) | 3,0 (1/33) | 1,3 (9/682) |
| Resistent tegen efavirenz % (n/N) | 2,4 (13/546) | 2,9 (3/103) | 3,0 (1/33) | 2,5 (17/682) |

* Het aantal patiënten met virologisch falen en gepaarde genotypes (op *baseline* en bij falen) was respectievelijk voor de schema's tenofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine, en abacavir/lamivudine: 71, 11 en 4 voor rilpivirine en 30, 10 en 2 voor efavirenz.

# Resistentie was gedefinieerd als het verschijnen van een resistentie-geassocieerde mutatie bij falen.

Bij die patiënten bij wie behandeling met rilpivirine faalde en die resistentie tegen rilpivirine ontwikkelden, werd over het algemeen kruisresistentie gezien tegen andere goedgekeurde NNRTI's (etravirine, efavirenz, nevirapine).

Studie TMC278-C204 was een gerandomiseerde fase 2b-studie met actieve controle bij ART-naïeve volwassen patiënten met een hiv-1-infectie. De studie bestaat uit twee delen: eerst een gedeeltelijk geblindeerde doseringsstudie [(rilpivirine) doses geblindeerd] tot 96 weken, gevolgd door een langdurig openlabeldeel. Nadat de dosis voor de fase 3-studies was gekozen, werden patiënten die eerst at random waren toegewezen aan een van de drie doses van rilpivirine, in het openlabeldeel van de studie allemaal behandeld met rilpivirine 25 mg eenmaal daags naast een BR. Patiënten in de controle-arm ontvingen in beide delen van de studie efavirenz 600 mg eenmaal daags naast een BR. Het BR bestond uit 2 door de onderzoeker gekozen N(t)RTI's: zidovudine plus lamivudine <u>of</u> tenofovirdisoproxilfumaraat plus emtricitabine.

In studie TMC278-C204 werden 368 met hiv-1 geïnfecteerde therapienaïeve volwassen patiënten geïncludeerd met een plasma hiv-1 RNA van ≥ 5.000 kopieën/ml, die voorheen ≤ 2 weken behandeling met een N(t)RTI of proteaseremmer hadden gekregen, die niet eerder een NNRTI hadden gebruikt en die waren gescreend op gevoeligheid voor N(t)RTI en op afwezigheid van specifieke met NNRTI-resistentie geassocieerde mutaties.

In week 96 was het percentage patiënten met < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml bij degenen die rilpivirine 25 mg kregen (N=93) vergeleken met patiënten die efavirenz ontvingen (N=89) respectievelijk 76% en 71%. De gemiddelde toename in CD4+ aantallen ten opzichte van *baseline* was 146 x $10^6$ cellen/l bij patiënten die rilpivirine 25 mg ontvingen en 160 x $10^6$ cellen/l bij patiënten die efavirenz ontvingen.

Van die patiënten die op week 96 responders waren, had 74% van de patiënten die rilpivirine ontvingen in week 240 nog steeds een ondetecteerbare *viral load* (< 50 hiv-1 RNA kopieën/ml), tegenover 81% van de patiënten die efavirenz kregen. Er waren geen zorgelijke waarnemingen betreffende de veiligheid in de analyses van week 240.

Pediatrische patiënten

*Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 12 jaar en jonger dan 18 jaar*
De farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van rilpivirine 25 mg eenmaal daags, in combinatie met een door de onderzoeker gekozen BR met daarin twee NRTI's, werd beoordeeld in cohort 1 van de studie TMC278-C213, een eenarmige, open-label fase 2-studie bij ART-naïeve met hiv-1 geïnfecteerde adolescente personen met een lichaamsgewicht van minstens 32 kg. Deze analyse omvatte 36 patiënten die minstens 48 weken waren behandeld of voortijdig waren gestopt.

De 36 personen hadden een mediane leeftijd van 14,5 jaar (range: 12 tot 17 jaar) en 55,6% was vrouw, 88,9% zwart en 11,1% Aziatisch. De mediane waarde voor plasma hiv-1 RNA op *baseline* was 4,8 $\log_{10}$ kopieën per ml, en het mediane aantal CD4+-cellen op *baseline* was 414 x $10^6$ cellen/l (range: 25 tot 983 x $10^6$ cellen/l).

Tabel 6 geeft een samenvatting van de virologische uitkomsten in week 48 en week 240 voor cohort 1 van de studie TMC278-C213. Tot week 48 stopten zes personen vanwege virologisch falen en na week 48 drie personen. Eén persoon stopte in week 48 vanwege een bijwerking en in de analyse van week 240 waren er geen andere personen gestopt vanwege bijwerkingen.

**Tabel 6: Virologische resultaten bij adolescente personen in cohort 1 van TMC278-C213 – analyse van week 48 en week 240; ITT-TLOVR***

| | **Week 48 N=36** | **Week 240 N=32** |
|---|---|---|
| Respons (bevestigd < 50 HIV-1 RNA kopieën/ml)§ | 72,2% (26/36) | 43,8% (14/32) |
| ≤ 100.000 | 78,6% (22/28) | 48% (12/25) |
| > 100.000 | 50% (4/8) | 28,6% (2/7) |
| Non-respons | | |
| Virologisch falen± | | |
| Totaal | 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) |
| Stijging in aantal CD4+-cellen (gemiddelde) | 201,2 x $10^6$ cellen/l | 113,6 x $10^6$ cellen/l |

N=aantal personen per behandelgroep.

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

§ Personen die virologische respons bereikten (twee achtereenvolgende *viral loads* van < 50 kopieën/ml) en dit behielden tot en met week 48 en week 240.

± Virologisch falen in de werkzaamheidsanalyse: betreft *rebounders* (bevestigde *viral load* ≥ 50 kopieën/ml na eerdere respons) of personen zonder eerdere suppressie (geen bevestigde *viral load* < 50 kopieën/ml, ofwel nog steeds in behandeling, ofwel gestopt wegens gebrek aan of verlies van effectiviteit).

*Therapienaïeve pediatrische personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar*
De farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van rilpivirine in aan het gewicht aangepaste doses van 12,5, 15 en 25 mg eenmaal daags, in combinatie met een door de onderzoeker gekozen BR met daarin twee NRTI's, werd beoordeeld in cohort 2 van studie TMC278-C213, een eenarmige, open-label fase 2-studie bij met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar met een gewicht van ten minste 17 kg die niet eerder met antiretrovirale therapie behandeld zijn. De analyse in week 48 omvatte 18 personen. 17 (94,4%) personen voltooiden de behandelingsperiode van 48 weken en 1 (5,6%) persoon stopte voortijdig met de studie vanwege het bereiken van een virologisch eindpunt. De 18 personen hadden een mediane leeftijd van 9,0 jaar (range: 6 tot 11 jaar) en het mediane gewicht op *baseline* was 25 kg (range: 17 tot 51 kg). 88,9% was zwart en 38,9% was vrouw. De mediane *viral load* in het plasma op *baseline* was 55.400 (range: 567

tot 149.000) kopieën/ml en het mediane absolute aantal CD4+-cellen op *baseline* was 432,5 × $10^6$ cellen/l (range: 12 tot 2.068 × $10^6$ cellen/l).

Het aantal personen met < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml in week 48 was 13/18 (72,2%), terwijl 3/18 (16,7%) personen in week 48 ≥ 50 hiv-1 RNA kopieën/ml hadden. Bij twee personen ontbraken gegevens over de *viral load* op week 48, maar zij bleven in de studie. De *viral load* van deze 2 personen na week 48 was < 50 kopieën/ml. De mediane toename van CD4+ ten opzichte van *baseline* was 220 × $10^6$ cellen/l (range: -520 tot 635 x $10^6$ cellen/l) op week 48.

*Virologisch onderdrukte pediatrische personen vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar*
De farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van rilpivirine in aan het gewicht aangepaste doses van 12,5, 15 en 25 mg in combinatie met een door de onderzoeker geselecteerd BR werd geëvalueerd in TMC278HTX2002, een eenarmige, open-label fase 2-studie bij met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische personen vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar en met een gewicht van ten minste 10 kg bij wie het virus onderdrukt is. Alle deelnemers voltooiden de behandeling van 48 weken.

De 26 personen hadden een mediane leeftijd van 9,9 jaar, 61,5% man, 50% zwart, 26,9% Aziatisch en 23,1% blank. Het mediane gewicht op *baseline* was 28,1 kg (range: 16 tot 60 kg). De *viral load* van hiv-1 in het plasma op *baseline* was ondetecteerbaar (< 50 kopieën/ml) bij 25 (96,2%) personen en 1 (3,8%) persoon had een *viral load* in het plasma op *baseline* van ≥ 50 kopieën/ml (125 kopieën/ml). Het mediane absolute aantal CD4+-cellen op *baseline* was 881,5 × $10^6$ cellen/l (range: 458 tot 1.327 × $10^6$ cellen/l).

Alle 26 personen die werden behandeld met rilpivirine (in combinatie met BR) waren virologisch onderdrukt (*viral load* in het plasma < 50 kopieën/ml) op week 48. De mediane verandering in aantal CD4+-cellen ten opzichte van *baseline* was -27,5 × $10^6$ cellen/l (range: -275 tot 279 x $10^6$ cellen/l) op week 48.

*Zwangerschap*
Rilpivirine in combinatie met een *background regimen* werd geëvalueerd in een klinische studie met 19 vrouwen in het tweede en derde trimester van de zwangerschap en postpartum. De gegevens over de farmacokinetiek tonen aan dat de totale blootstelling (AUC) aan rilpivirine als onderdeel van een antiretroviraal behandelschema tijdens de zwangerschap ongeveer 30% lager was dan postpartum (6-12 weken). De virologische respons bleef in het algemeen tijdens de hele studie behouden: van de 12 personen die de studie voltooiden, vertoonden 10 personen virussuppressie aan het eind van de studie; bij de andere 2 personen werd een verhoging in de *viral load* alleen postpartum waargenomen; bij ten minste 1 persoon als gevolg van vermoede suboptimale therapietrouw. Bij geen van de 10 baby's die werden geboren uit de moeders die de studie afmaakten en van wie de hiv-status beschikbaar was, vond transmissie plaats van moeder op kind. Rilpivirine werd tijdens de zwangerschap en postpartum goed verdragen. Er waren geen nieuwe bevindingen op het gebied van de veiligheid in vergelijking met het bekende veiligheidsprofiel van rilpivirine bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine zijn onderzocht bij volwassen gezonde personen en bij antiretroviraletherapie-naïeve en virologisch onderdrukte patiënten van ≥ 6 jaar met een gewicht van ≥ 16 kg met een hiv-1-infectie. De blootstelling aan rilpivirine was bij patiënten met een hiv-1-infectie over het algemeen lager dan bij gezonde personen.

Absorptie

Na orale toediening wordt de maximale plasmaconcentratie van rilpivirine over het algemeen binnen 4-5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van EDURANT is onbekend.

Invloed van voedsel op de absorptie

Als EDURANT werd ingenomen in nuchtere toestand was de blootstelling aan rilpivirine ongeveer 40% lager dan wanneer ingenomen bij een normaalcalorische maaltijd (533 kcal) of een hoogcalorische maaltijd (928 kcal) met een hoog vetgehalte. Als EDURANT alleen met een eiwitrijke drinkvoeding werd ingenomen, was de blootstelling 50% lager dan bij inname met een maaltijd. EDURANT **moet bij een maaltijd worden ingenomen** om optimale absorptie te bereiken. Inname van EDURANT in nuchtere toestand of alleen met drinkvoeding kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen mogelijk het therapeutisch effect van EDURANT kan verminderen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Rilpivirine bindt *in vitro* voor ongeveer 99,7% aan plasma-eiwitten, hoofdzakelijk aan albumine. De distributie van rilpivirine in compartimenten buiten het plasma (b.v. cerebrospinaal vocht, genitale afscheiding) is bij de mens niet onderzocht.

Biotransformatie

*In-vitro*-experimenten wijzen erop dat rilpivirine hoofdzakelijk een oxidatieve metabolisering ondergaat door het cytochroom P450 (CYP)3A-systeem.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van rilpivirine is ongeveer 45 uur. Na een eenmalige orale toediening van $^{14}$C-rilpivirine kon gemiddeld 85% van de radioactiviteit in de feces worden teruggevonden en 6,1% in de urine. In de feces was onveranderd rilpivirine verantwoordelijk voor gemiddeld 25% van de toegediende dosis. In de urine werden slechts sporen van onveranderd rilpivirine (< 1% van de dosis) gedetecteerd.

Aanvullende informatie over speciale populaties

*Pediatrische patiënten*
De farmacokinetiek van rilpivirine bij met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten die niet eerder antiretrovirale therapie hadden gekregen of virologisch onderdrukt waren, met een leeftijd vanaf 6 jaar en jonger dan 18 jaar en met een gewicht van ten minste 16 kg die het aanbevolen op gewicht gebaseerde doseringsschema van rilpivirine kregen, was vergelijkbaar met of hoger (d.w.z. de AUC is 39% hoger, gebaseerd op farmacokinetische modellering) dan die verkregen bij therapienaïeve met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten.

De farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine bij pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar of met een gewicht van minder dan 16 kg zijn niet formeel geëvalueerd bij patiënten.

*Ouderen*
Een populatie-farmacokinetische analyse bij hiv-patiënten toonde aan dat de farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine over het geëvalueerde leeftijdsbereik (18 tot 78 jaar), waaronder slechts 3 personen van 65 jaar of ouder, niet verschillend zijn. Aanpassing van de dosis van EDURANT bij oudere patiënten is niet nodig. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van EDURANT bij deze populatie (zie rubriek 4.2).

*Geslacht*
Tussen mannen en vrouwen zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van rilpivirine waargenomen.

*Ras*
Een populatie-farmacokinetische analyse van rilpivirine bij hiv-patiënten wees uit dat ras geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan rilpivirine.

*Leverinsufficiëntie*
Rilpivirine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. In een vergelijkende studie werden 8 patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) vergeleken met 8 overeenkomstige controles, en 8 patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) werden vergeleken met 8 overeenkomstige controles. De blootstelling aan rilpivirine bij herhaalde inname was bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie 47% hoger en bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie 5% hoger. Het kan echter niet worden uitgesloten dat blootstelling aan het farmacologisch actieve, ongebonden rilpivirine bij matige leverinsufficiëntie significant verhoogd is.

Er wordt geen dosisaanpassing voorgesteld, maar bij patiënten met matige leverinsufficiëntie wordt voorzichtigheid aanbevolen. EDURANT is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Daarom wordt EDURANT niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

*Co-infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus*
Een populatie-farmacokinetische analyse gaf aan dat een gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan rilpivirine.

*Nierinsufficiëntie*
De farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine zijn niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De renale eliminatie van rilpivirine is verwaarloosbaar. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of een terminale nierziekte dient EDURANT voorzichtig te worden gebruikt aangezien de plasmaconcentraties verhoogd kunnen zijn door verandering van de absorptie, distributie en/of metabolisatie van het geneesmiddel, secundair aan de nierdisfunctie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met een terminale nierziekte mag de combinatie van EDURANT met een sterke remmer van CYP3A alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's. Aangezien rilpivirine sterk aan plasma-eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat het in belangrijke mate door hemodialyse of peritoneale dialyse geëlimineerd zal worden (zie rubriek 4.2).

*Zwangerschap en postpartum*
De blootstelling aan totaal-rilpivirine na inname van rilpivirine 25 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal behandelingsschema was tijdens de zwangerschap lager (vergelijkbaar voor het 2$^{de}$ en 3$^{de}$ trimester) dan postpartum (zie Tabel 7). De verlaging van farmacokinetische parameters van ongebonden (d.w.z. actief) rilpivirine tijdens de zwangerschap ten opzichte van postpartum was minder uitgesproken dan voor totaal-rilpivirine.

Bij vrouwen die rilpivirine 25 mg eenmaal daags gebruiken tijdens het 2$^{de}$ zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden van de $C_{max}$, $AUC_{24h}$ en $C_{min}$ voor totaal-rilpivirine respectievelijk 21%, 29% en 35% lager dan postpartum; tijdens het 3$^{de}$ zwangerschapstrimester waren de waarden van de $C_{max}$, $AUC_{24h}$ en $C_{min}$ respectievelijk 20%, 31% en 42% lager dan postpartum.

**Tabel 7: Farmacokinetische resultaten van totaal-rilpivirine na toediening van rilpivirine 25 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal behandelschema, tijdens het 2$^{de}$ zwangerschapstrimester, het 3$^{de}$ zwangerschapstrimester en postpartum**

| **Farmacokinetiek van totaal-rilpivirine** (gemiddelde ± SD, $t_{max}$: mediaan [bereik]) | **Postpartum (6-12 weken) (n=11)** | **2$^{de}$ zwangerschaps-trimester (n=15)** | **3$^{de}$ zwangerschaps-trimester (n=13)** |
|---|---|---|---|
| $C_{min}$, ng/ml | 84,0 ± 58,8 | 54,3 ± 25,8 | 52,9 ± 24,4 |
| $C_{max}$, ng/ml | 167 ± 101 | 121 ± 45,9 | 123 ± 47,5 |
| $t_{max}$, uur | 4,00 (2,03-25,08) | 4,00 (1,00-9,00) | 4,00 (2,00-24,93) |
| $AUC_{24h}$, ng.uur/ml | 2714 ± 1535 | 1792 ± 711 | 1762 ± 662 |

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij knaagdieren werd levertoxiciteit geassocieerd met leverenzyminductie waargenomen. Bij honden werden cholestase-achtige effecten opgemerkt.

Reproductietoxicologische studies

Dieronderzoeken hebben geen bewijs laten zien van relevante embryonale of foetale toxiciteit of van een effect op de reproductieve functie. Er was geen teratogeen effect van rilpivirine bij ratten en konijnen. De blootstellingen (op basis van de AUC) bij de *No Observed Adverse Effects Levels (NOAELs)* voor embryo's en foetussen waren bij ratten en konijnen respectievelijk 15 en 70 keer zo hoog als de blootstelling bij de mens (minimaal 12 jaar oud en met een gewicht van meer dan 32 kg) in de aanbevolen dosis van 25 mg eenmaal daags.

Carcinogenese en mutagenese

De carcinogeniteit van rilpivirine werd geëvalueerd door toediening via een maagsonde aan muizen en ratten tot 104 weken. In de laagste onderzochte dosis in de carcinogeniteitsstudies was de systemische blootstelling aan rilpivirine (op basis van de AUC) meer dan 12 maal (muizen) en meer dan 1,4 maal (ratten) hoger als de verwachte blootstelling bij de mens bij een dosering van 25 mg eenmaal daags. Bij ratten waren er geen geneesmiddelgerelateerde neoplasmata. Bij muizen was rilpivirine positief voor hepatocellulaire neoplasmata, zowel bij mannelijke als vrouwelijke muizen. De waargenomen hepatocellulaire bevindingen bij muizen zouden specifiek kunnen zijn voor knaagdieren.

De resultaten van rilpivirine waren negatief in afwezigheid en aanwezigheid van een metabool activatiesysteem in de *in vitro Ames reverse mutation assay* en in de *in vitro clastogenicity mouse lymphoma assay*. Rilpivirine induceerde geen chromosoombeschadiging in de *in vivo* micronucleus test bij muizen.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose (E468)
Povidon K30 (E1201)
Polysorbaat 20
Gesilifieerde microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling van de tablet

Lactosemonohydraat
Hypromellose 2910 6 mPa.s (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3000
Triacetine (E1518)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) fles met een inhoud van 75 ml, met een polypropyleen (PP) kindveilige dop en een afsluitfolie. Elke doos bevat één fles met 30 tabletten.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/736/001

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2011
Datum van laatste verlenging: 22 juli 2016

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19/09/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EDURANT 2,5 mg dispergeerbare tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat rilpivirinehydrochloride, overeenkomend met 2,5 mg rilpivirine.

Hulpstof met bekend effect
Elke dispergeerbare tablet bevat 5,51 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tabletten
Witte tot bijna witte, ronde 6,5 mm, met aan een kant de inscriptie 'TMC' en aan de andere kant 'PED'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

EDURANT, samen toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen, is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij pediatrische patiënten vanaf 2 jaar tot jonger dan 18 jaar en met een gewicht van ten minste 14 kg tot minder dan 25 kg zonder gekende mutaties die geassocieerd zijn met resistentie tegen de klasse van de non-nucleaside reversetranscriptaseremmer (NNRTI), en met een *viral load* ≤ 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Het gebruik van EDURANT dient geleid te worden door onderzoek op genotyperesistentie (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden ingesteld door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

De aanbevolen dosering van EDURANT bij pediatrische patiënten vanaf 2 tot jonger dan 18 jaar wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht (zie Tabel 1). EDURANT 2,5 mg dispergeerbare tabletten mogen alleen worden gegeven aan pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 14 kg en minder dan 25 kg. EDURANT **moet worden gedispergeerd in water en moet worden ingenomen bij een maaltijd** (zie rubriek 5.2).

**Tabel 1: Aanbevolen dosering van EDURANT voor pediatrische patiënten**

| Lichaamsgewicht | Dosis (eenmaal daags met een maaltijd) |
|---|---|
| Meer dan of gelijk aan 14 kg tot minder dan 20 kg | 12,5 mg per dag (vijf dispergeerbare tabletten van 2,5 mg) |
| Meer dan of gelijk aan 20 kg tot minder dan 25 kg | 15 mg per dag (zes dispergeerbare tabletten van 2,5 mg) |

*Filmomhulde tabletten*
EDURANT is ook beschikbaar als EDURANT 25 mg tabletten. EDURANT 25 mg filmomhulde tabletten moeten worden toegediend aan pediatrische en volwassen patiënten met een gewicht van ten minste 25 kg. Er is een verschil in biologische beschikbaarheid waargenomen na inname van 1 x 25 mg filmomhulde tablet versus inname van 10 x 2,5 mg dispergeerbare tabletten; daarom kunnen ze niet onderling worden gewisseld.

*Vergeten dosis*
Als de patiënt een dosis van EDURANT vergeet en dat bemerkt binnen 12 uur na het tijdstip dat deze gebruikelijk wordt genomen, moet de patiënt het geneesmiddel zo spoedig mogelijk met een maaltijd innemen en vervolgens het gebruikelijke innameschema hervatten. Als een patiënt meer dan 12 uur te laat merkt dat er een dosis is vergeten, mag de patiënt de vergeten dosis niet innemen, maar moet het normale innameschema worden hervat.

Als een patiënt binnen 4 uur na inname van het geneesmiddel heeft overgegeven, moet een nieuwe dosis van EDURANT worden ingenomen, met een maaltijd. Als een patiënt later dan 4 uur na inname van EDURANT heeft overgegeven, hoeft de patiënt geen extra dosis van het geneesmiddel in te nemen tot de volgende inname volgens het normale schema.

Bijzondere populaties

*Nierinsufficiëntie*
EDURANT is voornamelijk onderzocht bij patiënten met een normale nierfunctie. Er is geen dosisaanpassing van rilpivirine vereist bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van rilpivirine bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte mag de combinatie van rilpivirine met een sterke CYP3A-remmer (bijvoorbeeld een met ritonavir gebooste hiv-proteaseremmer) alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 5.2).

Behandeling met rilpivirine leidde snel tot een geringe verhoging van de gemiddelde serumcreatininespiegels. Deze verhoging bleef stabiel in de tijd en wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.8).

*Leverinsufficiëntie*
Er is beperkte informatie over het gebruik van EDURANT bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score A of B). Er is geen dosisaanpassing van EDURANT vereist bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van EDURANT bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. EDURANT is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score C). Daarom wordt EDURANT niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

*Pediatrische patiënten*
De veiligheid en werkzaamheid van EDURANT bij kinderen jonger dan 2 jaar of met een gewicht van minder dan 14 kg zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

*Zwangerschap*
Tijdens de zwangerschap zijn lagere blootstellingsniveaus aan rilpivirine waargenomen. Derhalve dient de *viral load* nauwlettend te worden gevolgd. Als alternatief kan worden overwogen over te stappen naar een ander ART-schema (zie rubriek 4.4, 4.6, 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

EDURANT dispergeerbare tabletten **moeten worden gedispergeerd in water en moeten met een maaltijd worden ingenomen** (zie rubriek 5.2). De patiënt mag niet kauwen op EDURANT dispergeerbare tabletten noch ze in hun geheel doorslikken. Om de toediening te vergemakkelijken,

kan het gedispergeerde mengsel verder worden verdund met de volgende dranken of zacht voedsel: water, melk, sinaasappelsap of appelmoes. De volgende instructies moeten worden opgevolgd:
- Doe de tabletten in een kopje en voeg 5 ml (1 theelepel) water op kamertemperatuur toe. Plet de tabletten niet.
- Draai de beker voorzichtig rond om de tabletten te dispergeren. Het mengsel begint er troebel uit te zien.
- Neem al het bereide geneesmiddel onmiddellijk in of voeg, om de toediening te vergemakkelijken, nog 5 ml (1 theelepel) water, melk, sinaasappelsap of appelmoes toe die voor gebruik op kamertemperatuur is gekomen. Draai het mengsel rond en neem al het geneesmiddel onmiddellijk in. Indien nodig kan een lepel worden gebruikt.
- Zorg ervoor dat de volledige dosis wordt ingenomen en dat er geen geneesmiddel in het kopje achterblijft. Voeg indien nodig nog 5 ml (1 theelepel) water of dezelfde drank (melk, sinaasappelsap) of appelmoes toe, draai het mengsel rond en drink onmiddellijk op.

De patiënt moet de dosis geneesmiddel onmiddellijk innemen. Als het niet onmiddellijk wordt ingenomen, moet het mengsel worden weggegooid en moet een nieuwe dosis geneesmiddel worden bereid.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

EDURANT mag niet tegelijk worden toegediend met de volgende geneesmiddelen, aangezien er significante daling kan optreden in de plasmaconcentraties van rilpivirine (als gevolg van inductie van het CYP3A-enzym of door verhoging van de pH in de maag). Dit kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van EDURANT (zie rubriek 4.5):
- de anti-epileptica carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- de antimycobacteriële middelen rifampicine, rifapentine
- protonpompremmers, zoals omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- het systemische glucocorticoïd dexamethason, behalve als een eenmalige dosis
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Virologisch falen en resistentieontwikkeling

EDURANT is niet onderzocht bij patiënten met eerder virologisch falen op enige andere antiretrovirale behandeling. De lijst van met rilpivirineresistentie geassocieerde mutaties, weergegeven in rubriek 5.1, is alleen bedoeld als leidraad bij het gebruik van EDURANT bij therapienaïeve patiënten.

In de werkzaamheidsanalyse van de *gepoolde* resultaten uit de fase 3-studies TMC278-C209 (ECHO) en TMC278-C215 (THRIVE) bij volwassenen tot en met 96 weken hadden patiënten behandeld met rilpivirine met een *baseline viral load* > 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml, een hoger risico op virologisch falen (18,2% met rilpivirine versus 7,9% met efavirenz) dan patiënten met een *baseline viral load* ≤ 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml (5,7% met rilpivirine versus 3,6% met efavirenz). Het hogere risico op virologisch falen voor patiënten in de rilpivirine -arm werd waargenomen in de eerste 48 weken van deze studies (zie rubriek 5.1). Van de patiënten met een *baseline viral load* > 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml bij wie virologisch falen optrad, vertoonde een hoger percentage resistentie tegen de klasse van niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's) ontstaan na het begin van de behandeling. Van de patiënten met virologisch falen op rilpivirine ontwikkelden er meer lamivudine/emtricitabine-resistentie dan van degenen die faalden op efavirenz (zie rubriek 5.1).

De bevindingen bij adolescenten en pediatrische patiënten in studie TMC278-C213 waren over het algemeen in lijn met deze gegevens. In studie TMC278HTX2002 werden geen gevallen van virologisch falen waargenomen (voor details zie rubriek 5.1).

Alleen patiënten van wie wordt verwacht dat ze therapietrouw zijn aan de antiretrovirale medicatie dienen te worden behandeld met rilpivirine, aangezien suboptimale therapietrouw kan leiden tot ontwikkeling van resistentie en het verlies van toekomstige behandelopties.

Net als bij andere antiretrovirale geneesmiddelen dient het gebruik van rilpivirine geleid te worden door resistentieonderzoek (zie rubriek 5.1).

Cardiovasculair

In supratherapeutische doseringen (75 en 300 mg eenmaal daags) is rilpivirine geassocieerd met verlenging van het QTc-interval op het elektrocardiogram (ECG) (zie de rubrieken 4.5, 4.8 en 5.2). EDURANT is in de aanbevolen dosering van 25 mg eenmaal daags niet geassocieerd met een klinisch relevant effect op de QTc. Bij gebruik van EDURANT is voorzichtigheid geboden als het gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen met een bekend risico op *torsade de pointes*.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met ernstige immuundeficiëntie kan bij de start van de ARCT een ontstekingsreactie op asymptomatische of residuele opportunistische pathogenen ontstaan. Dit kan ernstige klinische aandoeningen of een verergering van de symptomen veroorzaken. Zulke reacties werden meestal waargenomen binnen de eerste weken of maanden na het instellen van de ARCT. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie door *Pneumocystis jiroveci*. Alle ontstekingssymptomen dienen te worden geëvalueerd en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.8).

*Zwangerschap*
EDURANT dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt indien het mogelijke voordeel het mogelijke risico rechtvaardigt. Als rilpivirine 25 mg eenmaal daags werd ingenomen tijdens de zwangerschap, werden lagere blootstellingsniveaus aan rilpivirine waargenomen. In de fase 3-studies is lagere blootstelling aan rilpivirine, vergelijkbaar met niveaus die werden waargenomen tijdens de zwangerschap, geassocieerd met een verhoogd risico van virologisch falen. Derhalve dient de *viral load* nauwlettend te worden gevolgd (zie rubriek 4.6, 5.1 en 5.2). Als alternatief kan worden overwogen over te stappen naar een ander ART-schema.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van EDURANT

EDURANT bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of een glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de blootstelling aan rilpivirine beïnvloeden

Rilpivirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP)3A. Geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, kunnen dus de klaring van rilpivirine beïnvloeden (zie rubriek 5.2). Er is waargenomen dat gelijktijdige toediening van rilpivirine en geneesmiddelen die CYP3A induceren, leidde tot verlaging van de plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen het therapeutisch effect van rilpivirine zou kunnen verlagen.
Er is waargenomen dat gelijktijdige toediening van rilpivirine en geneesmiddelen die CYP3A remmen, leidde tot verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine.

Gelijktijdige toediening van rilpivirine en geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen, kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen mogelijk het therapeutisch effect van EDURANT kan verlagen.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van rilpivirine

Het is niet waarschijnlijk dat rilpivirine in de aanbevolen dosis een klinisch relevant effect zal hebben op de blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen. Rilpivirine remt P-glycoproteïne *in vitro* ($IC_{50}$ is 9,2 µM). In een klinische studie beïnvloedde rilpivirine de farmacokinetiek van digoxine niet significant. Het kan echter niet helemaal worden uitgesloten dat rilpivirine de blootstelling aan andere geneesmiddelen die worden getransporteerd door P-glycoproteïne en die gevoeliger zijn voor intestinale P-gp remming, zoals dabigatran etexilaat, kan verhogen.

Rilpivirine is een *in vitro* remmer van de *transporter* MATE-2K met een $IC_{50}$ van < 2,7 nM. De klinische gevolgen van deze bevinding zijn momenteel onbekend.

Tabel 2 toont bekende en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen.

*Interactietabel*
Onderzoeken naar interacties zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Tabel 2 geeft de interacties tussen rilpivirine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen weer (een versterking wordt aangeduid met '↑', een verzwakking met '↓', geen wijziging met '↔', niet van toepassing met n.v.t., betrouwbaarheidsinterval met 'BI').

**Tabel 2: INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN**

| **Geneesmiddelen per therapeutisch gebied** | **Interactie Gemiddelde verandering (geometrisch gemiddelde; %)** | **Aanbevelingen over gelijktijdige toediening** |
|---|---|---|
| **ANTI-INFECTIEMIDDELEN** | | |
| **Antiretrovirale middelen** | | |
| *HIV NRTI's/N[t]RTI's* | | |
| Didanosine*#<br>400 mg eenmaal daags | didanosine AUC ↑ 12%<br>didanosine $C_{min}$ n.v.t.<br>didanosine $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. Didanosine dient te worden toegediend minstens twee uur voor of vier uur na rilpivirine. |
| Tenofovirdisoproxil*#<br>245 mg eenmaal daags | tenofovir AUC ↑ 23%<br>tenofovir $C_{min}$ ↑ 24%<br>tenofovir $C_{max}$ ↑ 19%<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| Andere NRTI's (abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine en zidovudine) | Niet onderzocht. Er worden geen klinisch relevante interacties tussen deze geneesmiddelen verwacht. | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| *HIV NNRTI's* | | |
| NNRTI's (delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine) | Niet onderzocht. | Het wordt niet aanbevolen om rilpivirine gelijktijdig toe te dienen met andere NNRTI's. |

| | | |
|---|---|---|
| *HIV PI's – met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir* | | |
| Darunavir/ritonavir*[#] 800/100 mg eenmaal daags | darunavir AUC ↔<br>darunavir $C_{min}$ ↓ 11%<br>darunavir $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↑ 130%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↑ 178%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↑ 79%<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | Gelijktijdig gebruik van rilpivirine met door ritonavir gebooste PI's veroorzaakt een verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine, maar er is geen dosisaanpassing vereist. |
| Lopinavir/ritonavir (zachte gelcapsule)*[#] 400/100 mg tweemaal daags | lopinavir AUC ↔<br>lopinavir $C_{min}$ ↓ 11%<br>lopinavir $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↑ 52%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↑ 74%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↑ 29%<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | |
| Andere gebooste PI's (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir) | Niet onderzocht. | |
| *HIV PI's – zonder gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir* | | |
| Ongebooste PI's (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir) | Niet onderzocht. Verhoogde blootstelling aan rilpivirine wordt verwacht.<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| *CCR5-antagonisten* | | |
| Maraviroc | Niet onderzocht. Er worden geen klinisch relevante interacties tussen deze geneesmiddelen verwacht. | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| *HIV Integrase Strand Transfer Inhibitors* | | |
| Raltegravir* | raltegravir AUC ↑ 9%<br>raltegravir $C_{min}$ ↑ 27%<br>raltegravir $C_{max}$ ↑ 10%<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **Andere antivirale middelen** | | |
| Ribavirine | Niet onderzocht. Er worden geen klinisch relevante interacties tussen deze geneesmiddelen verwacht. | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| Simeprevir* | simeprevir AUC ↔<br>simeprevir $C_{min}$ ↔<br>simeprevir $C_{max}$ ↑ 10%<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↑ 25%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **ANDERE MIDDELEN** | | |
| **ANTI-EPILEPTICA** | | |
| Carbamazepine<br>Oxcarbazepine<br>Fenobarbital<br>Fenytoïne | Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met deze anti-epileptica, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). |

| | | |
|---|---|---|
| **AZOL-ANTIMYCOTICA** | | |
| Ketoconazol*#<br>400 mg eenmaal daags | ketoconazol AUC ↓ 24%<br>ketoconazol $C_{min}$ ↓ 66%<br>ketoconazol $C_{max}$ ↔<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen door hoge dosis rilpivirine in de studie)<br><br>rilpivirine AUC ↑ 49%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↑ 76%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↑ 30%<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | Bij de aanbevolen doses eenmaal daags is geen dosisaanpassing vereist als rilpivirine gelijktijdig wordt toegediend met ketoconazol. |
| Fluconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol | Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van EDURANT met azol-antimycotica kan een verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine veroorzaken.<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **MIDDELEN TEGEN MYCOBACTERIËN** | | |
| Rifampicine*#<br>600 mg eenmaal daags | rifampicine AUC ↔<br>rifampicine $C_{min}$ n.v.t.<br>rifampicine $C_{max}$ ↔<br>25-desacetyl-rifampicine AUC ↓ 9%<br>25-desacetyl-rifampicine $C_{min}$ n.v.t.<br>25-desacetyl-rifampicine $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↓ 80%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↓ 89%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↓ 69%<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met rifampicine aangezien gelijktijdige toediening waarschijnlijk leidt tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). |
| Rifapentine | Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met rifapentine aangezien gelijktijdige toediening waarschijnlijk leidt tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). |
| **MACROLIDE ANTIBIOTICA** | | |
| Claritromycine<br>Erytromycine | Niet onderzocht. Verhoogde blootstelling aan rilpivirine wordt verwacht.<br><br>(remming van CYP3A-enzymen) | Waar mogelijk dienen alternatieven zoals azitromycine te worden overwogen. |
| **GLUCOCORTICOÏDEN** | | |
| Dexamethason (systemisch, behalve als eenmalige dosis) | Niet onderzocht. Dosisafhankelijke dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met systemisch dexamethason (behalve als eenmalige dosis), aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). Alternatieven dienen te worden overwogen, in het bijzonder voor langdurig gebruik. |

| | | |
|---|---|---|
| **PROTONPOMPREMMERS** | | |
| Omeprazol*#<br>20 mg eenmaal daags | omeprazol AUC ↓ 14%<br>omeprazol $C_{min}$ n.v.t.<br>omeprazol $C_{max}$ ↓ 14%<br>rilpivirine AUC ↓ 40%<br>rilpivirine $C_{min}$ ↓ 33%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↓ 40%<br><br>(verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met protonpompremmers aangezien gelijktijdige toediening waarschijnlijk leidt tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). |
| Lansoprazol<br>Rabeprazol<br>Pantoprazol<br>Esomeprazol | Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag) | |
| **$H_2$-RECEPTORANTAGONISTEN** | | |
| Famotidine*#<br>40 mg eenmalige dosis ingenomen 12 uur voor rilpivirine | rilpivirine AUC ↓ 9%<br>rilpivirine $C_{min}$ n.v.t.<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | De combinatie van rilpivirine en $H_2$-receptorantagonisten moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt. Alleen $H_2$-receptorantagonisten die eenmaal daags kunnen worden gedoseerd, mogen gebruikt worden. Er moet een strikt doseringsschema worden gebruikt, waarin $H_2$-receptorantagonisten minstens 12 uur voor of minstens 4 uur na rilpivirine worden ingenomen. |
| Famotidine*#<br>40 mg eenmalige dosis ingenomen 2 uur voor rilpivirine | rilpivirine AUC ↓ 76%<br>rilpivirine $C_{min}$ n.v.t.<br>rilpivirine $C_{max}$ ↓ 85%<br><br>(verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag) | |
| Famotidine*#<br>40 mg eenmalige dosis ingenomen 4 uur na rilpivirine | rilpivirine AUC ↑ 13%<br>rilpivirine $C_{min}$ n.v.t.<br>rilpivirine $C_{max}$ ↑ 21% | |
| Cimetidine<br>Nizatidine<br>Ranitidine | Niet onderzocht.<br><br>(verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag) | |
| **ANTACIDA** | | |
| Antacida (bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat) | Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag) | De combinatie van rilpivirine en antacida moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt. Antacida mogen alleen worden toegediend ofwel minstens 2 uur voor ofwel minstens 4 uur na rilpivirine. |
| **NARCOTISCHE ANALGETICA** | | |
| Methadon*<br>individuele dosis van 60 mg tot 100 mg eenmaal daags | R(-) methadon AUC ↓ 16%<br>R(-) methadon $C_{min}$ ↓ 22%<br>R(-) methadon $C_{max}$ ↓ 14%<br>rilpivirine AUC ↔*<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔*<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔*<br>* op basis van historische controles | Er zijn geen dosisaanpassingen vereist als methadon gelijktijdig wordt toegediend met rilpivirine. Klinische opvolging wordt echter aanbevolen, aangezien het nodig kan zijn onderhoudstherapie met methadon bij sommige patiënten aan te passen. |
| **ANTI-ARRHYTMICA** | | |
| Digoxine* | digoxine AUC ↔<br>digoxine $C_{min}$ n.v.t.<br>digoxine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |

| | | |
|---|---|---|
| **ANTICOAGULANTIA** | | |
| Dabigatran etexilaat | Niet onderzocht. Een risico op stijgingen in de plasmaconcentraties van dabigatran kan niet worden uitgesloten.<br><br>(remming van intestinaal P-gp) | De combinatie van rilpivirine en dabigatran etexilaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt. |
| **ANTIDIABETICA** | | |
| Metformine*<br>850 mg eenmalige dosis | metformine AUC ↔<br>metformine $C_{min}$ n.v.t.<br>metformine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **KRUIDENMIDDELEN** | | |
| Sint-janskruid<br>*(Hypericum perforatum)* | Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht.<br><br>(inductie van CYP3A-enzymen) | Rilpivirine mag niet worden gebruikt in combinatie met middelen die sint-janskruid bevatten, aangezien gelijktijdige toediening kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van rilpivirine (zie rubriek 4.3). |
| **ANALGETICA** | | |
| Paracetamol*#<br>500 mg eenmalige dosis | paracetamol AUC ↔<br>paracetamol $C_{min}$ n.v.t.<br>paracetamol $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↑ 26%<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **ORALE ANTICONCEPTIVA** | | |
| Ethinylestradiol*<br>0,035 mg eenmaal daags<br>Norethindron*<br>1 mg eenmaal daags | ethinylestradiol AUC ↔<br>ethinylestradiol $C_{min}$ ↔<br>ethinylestradiol $C_{max}$ ↑ 17%<br>norethindron AUC ↔<br>norethindron $C_{min}$ ↔<br>norethindron $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↔*<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔*<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔*<br>* op basis van historische controles | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **HMG-CO-A-REDUCTASEREMMERS** | | |
| Atorvastatine*#<br>40 mg eenmaal daags | atorvastatine AUC ↔<br>atorvastatine $C_{min}$ ↓ 15%<br>atorvastatine $C_{max}$ ↑ 35%<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔<br>rilpivirine $C_{max}$ ↓ 9% | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| **FOSFODIËSTERASE, TYPE 5 (PDE-5) REMMERS** | | |
| Sildenafil*#<br>50 mg eenmalige dosis | sildenafil AUC ↔<br>sildenafil $C_{min}$ n.v.t.<br>sildenafil $C_{max}$ ↔<br>rilpivirine AUC ↔<br>rilpivirine $C_{min}$ ↔<br>rilpivirine $C_{max}$ ↔ | Er is geen dosisaanpassing vereist. |
| Vardenafil<br>Tadalafil | Niet onderzocht. | Er is geen dosisaanpassing vereist. |

* De interactie tussen rilpivirine en het geneesmiddel werd onderzocht in een klinische studie. Alle andere getoonde geneesmiddelinteracties zijn voorspellingen.

\# Deze interactiestudie is uitgevoerd met een hogere dosis dan de aanbevolen dosis voor rilpivirine, waarmee het maximale effect op het gelijktijdig toegediende geneesmiddel werd gemeten. De dosisaanbeveling is van toepassing op de aanbevolen doses van rilpivirine eenmaal daags.

† Deze interactiestudie is uitgevoerd met een dosis hoger dan de voor rilpivirine aanbevolen doses.

QT-verlengende geneesmiddelen

Er is beperkt informatie beschikbaar over de mogelijkheid van een farmacodynamische interactie tussen rilpivirine en geneesmiddelen die het QTc-interval van het ECG verlengen. In een studie met gezonde personen bleken supratherapeutische doses van rilpivirine (75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags) het QTc-interval van het ECG te verlengen (zie rubriek 5.1). EDURANT dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met een geneesmiddel met een bekend risico op *torsade de pointes*.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat rilpivirine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is (zie rubriek 4.4, 5.1 en 5.2). Tijdens de zwangerschap zijn lagere blootstellingsniveaus aan rilpivirine waargenomen. Derhalve dient de *viral load* nauwlettend te worden gevolgd.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van rilpivirine tijdens de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rilpivirine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Rilpivirine wordt bij ratten in de melk uitgescheiden. Vanwege de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moeten moeders instructie krijgen geen borstvoeding te geven als zij behandeld worden met rilpivirine.

Om overdracht van hiv naar de zuigeling te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van rilpivirine op de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek zijn geen klinisch relevante effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

EDURANT heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid zijn gemeld bij sommige patiënten die met EDURANT werden behandeld. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de rijvaardigheid van de patiënt of het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma (1.368 patiënten in de gecontroleerde fase 3-studies TMC278-C209 (ECHO) en TMC278-C215 (THRIVE)) kreeg 55,7% van de patiënten te maken met ten minste één bijwerking (zie rubriek 5.1). De meest frequent gemelde bijwerkingen (≥ 2%) die ten minste van matige intensiteit waren, zijn depressie (4,1%), hoofdpijn (3,5%), insomnia (3,5%), rash (2,3%), en abdominale pijn (2,0%). De meest frequente ernstige behandelinggerelateerde bijwerkingen werden gemeld in 7 (1,0%) patiënten die rilpivirine ontvingen. De mediane blootstellingsduur voor patiënten in de arm met rilpivirine en in de arm met efavirenz was respectievelijk 104,3 en 104,1 weken. De meeste bijwerkingen traden op in de eerste 48 weken van de behandeling.

Bepaalde klinische laboratoriumafwijkingen (graad 3 of graad 4) die na het begin van de behandeling waren ontstaan, beschouwd worden als bijwerkingen en gemeld werden bij patiënten behandeld met EDURANT, waren pancreasamylase verhoogd (3,8%), verhoogde ASAT (2,3%), verhoogd ALAT (1,6%), LDL-cholesterol verhoogd (nuchter, 1,5%), witte bloedceltelling verlaagd (1,2%), lipase verhoogd (0,9%), bilirubine verhoogd (0,7%), triglyceriden verhoogd (nuchter, 0,6%), hemoglobine verlaagd (0,1%), plaatjestelling verlaagd (0,1%), en totaal cholesterol verhoogd (nuchter, 0,1%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld bij volwassen patiënten die werden behandeld met rilpivirine, zijn samengevat in Tabel 3. De bijwerkingen zijn aangegeven per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10) en soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende frequentie.

**Tabel 3: Bijwerkingen gemeld bij ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde volwassen patiënten die werden behandeld met rilpivirine (*gepoolde* gegevens uit de week-96-analyse van de fase 3-studies ECHO en THRIVE) N=686**

| **Systeem/Orgaanklasse (SOC)** | **Frequentie** | **Bijwerkingen (Rilpivirine + BR)** |
|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen | vaak | witte bloedceltelling verlaagd<br>hemoglobine verlaagd<br>plaatjestelling verlaagd |
| Immuunsysteemaandoeningen | soms | immuunreactiveringssyndroom |
| Voedings- en stofwisselings-stoornissen | zeer vaak | totaal cholesterol verhoogd (nuchter)<br>LDL-cholesterol verhoogd (nuchter) |
| | vaak | verminderde eetlust<br>triglyceriden verhoogd (nuchter) |
| Psychische stoornissen | zeer vaak | insomnia |
| | vaak | abnormale dromen<br>depressie<br>slaapstoornis<br>zwaarmoedige stemming |
| Zenuwstelselaandoeningen | zeer vaak | hoofdpijn<br>duizeligheid |
| | vaak | somnolentie |
| Maag-darmstelselaandoeningen | zeer vaak | nausea<br>pancreasamylase verhoogd |
| | vaak | abdominale pijn<br>braken<br>lipase verhoogd<br>abdominaal ongemak<br>droge mond |
| Lever- en galaandoeningen | zeer vaak | transaminasen verhoogd |
| | vaak | bilirubine verhoogd |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | vaak | rash |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | vaak | vermoeidheid |

BR=*background regimen*
N=aantal personen

*Laboratoriumafwijkingen*
In de rilpivirine-arm in de analyse van week 96 van de fase 3-studies ECHO en THRIVE was de gemiddelde afwijking ten opzichte van het begin van de studie (*baseline*) in totaal cholesterol (nuchter) 5 mg/dl, in HDL-cholesterol (nuchter) 4 mg/dl, in LDL-cholesterol (nuchter) 1 mg/dl, en in triglyceriden (nuchter) -7 mg/dl.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

*Immuunreactiveringssyndroom*
Bij hiv-patiënten met ernstige immuundeficiëntie bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie (ARCT) kan een ontstekingsreactie optreden tegen asymptomatische of residuele opportunistische infecties. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten (vanaf 12 jaar en jonger dan 18 jaar)

*TMC278-C213 Cohort 1*
De evaluatie van de veiligheid is gebaseerd op de analyse van gegevens op week 48 van cohort 1 van de eenarmige open-label fase 2-studie TMC278-C213, waarin 36 met hiv-1 geïnfecteerde ART-naïeve adolescente patiënten met een lichaamsgewicht van minstens 32 kg rilpivirine ontvingen (25 mg eenmaal daags) in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1). De mediane blootstellingsduur voor patiënten was 63,5 weken. Er waren geen patiënten die omwille van bijwerkingen met de behandeling stopten. Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld ten opzichte van die die bij volwassenen worden gezien.

De meeste bijwerkingen waren van graad 1 of 2. De meest voorkomende bijwerkingen gemeld in cohort 1 van de studie TMC278-C213 (alle graden, 10% of vaker) waren hoofdpijn (19,4%), depressie (19,4%), somnolentie (13,9%) en nausea (11,1%). Er werden geen graad 3-4 laboratoriumafwijkingen voor ASAT/ALAT of graad 3-4 bijwerkingen van verhoogd transaminase gemeld.

Er waren geen nieuwe zorgelijke waarnemingen betreffende de veiligheid in de analyse van week 240 van cohort 1 van de TMC278-C213-studie bij adolescenten.

Pediatrische patiënten (vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar)

*TMC278-C213 Cohort 2*
Cohort 2 van de eenarmige open-label fase 2-studie TMC278-C213 was opgezet om de veiligheid te evalueren van de aan het gewicht aangepaste rilpivirine-doses 12,5, 15 en 25 mg eenmaal daags bij hiv-1 geïnfecteerde patiënten die niet eerder met antiretrovirale therapie behandeld zijn (vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar en met een gewicht van ten minste 17 kg) (zie rubriek 5.1). De mediane blootstellingsduur voor patiënten in de analyse in week 48 (inclusief studie-extensie na week 48) was 69,5 (range 35 tot 218) weken.

Alle bijwerkingen waren licht of matig. Bijwerkingen gemeld bij ten minste 2 deelnemers, ongeacht de ernst, waren: verminderde eetlust (3/18, 16,7%), braken (2/18, 11,1%), ALAT verhoogd (2/18, 11,1%), ASAT verhoogd (2/18, 11,1%) en huiduitslag (2/18, 11,1%). Er waren geen patiënten die omwille van bijwerkingen met de behandeling stopten. Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld ten opzichte van die die bij volwassenen worden gezien.

*TMC278HTX2002*
De eenarmige open-label fase 2-studie TMC278HTX2002 was opgezet om de veiligheid te evalueren van de aan het gewicht aangepaste rilpivirine-doses 12,5, 15 en 25 mg eenmaal daags bij hiv-1 geïnfecteerde patiënten bij wie het virus onderdrukt is (vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar en met een gewicht van ten minste 10 kg) (zie rubriek 5.1). De mediane blootstellingsduur voor patiënten in de analyse in week 48 was 48,4 (range 47 tot 52) weken.

Alle bijwerkingen waren licht of matig van ernst. Bijwerkingen gemeld bij ten minste 2 deelnemers, ongeacht de ernst, waren: braken (4/26, 15,4%), buikpijn (3/26, 11,5%), nausea (2/26, 7,7%), ALAT verhoogd (3/26, 11,5%), ASAT verhoogd (2/26, 7,7%) en verminderde eetlust (2/26, 7,7%). Er waren geen patiënten die omwille van bijwerkingen met de behandeling stopten. Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld ten opzichte van die die bij volwassenen worden gezien.

De veiligheid en werkzaamheid van rilpivirine bij kinderen jonger dan 2 jaar of met een gewicht van minder dan 14 kg zijn niet vastgesteld.

Andere bijzondere populaties

*Patiënten met een co-infectie met het hepatitis B- en/of het hepatitis C-virus*
Bij patiënten die rilpivirine ontvingen en tegelijkertijd een infectie hadden met het hepatitis B- of C-virus, was de incidentie van verhoogde leverenzymen hoger dan bij patiënten die rilpivirine ontvingen en geen co-infectie hadden. In de efavirenz-arm werd hetzelfde waargenomen. De farmacokinetische blootstelling aan rilpivirine in patiënten met een co-infectie was vergelijkbaar met die bij patiënten zonder co-infectie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
**België**
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
**Nederland**
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum tegen een overdosering met EDURANT. Er is beperkte ervaring met overdosering met rilpivirine bij de mens. Symptomen van overdosering zijn onder andere hoofdpijn, nausea, duizeligheid en/of abnormaal dromen. De behandeling van overdosering met rilpivirine bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, inclusief opvolging van de vitale functies en het ECG (QT-interval) en de observatie van de klinische toestand van de patiënt. Verdere aanpak dient te gebeuren zoals klinisch aangewezen of zoals aanbevolen door het nationale antigifcentrum, voor zover aanwezig. Aangezien rilpivirine sterk gebonden is aan plasma-eiwitten, is het niet aannemelijk dat dialyse kan bijdragen tot een aanzienlijke verwijdering van de werkzame stof.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer, ATC-code: J05AG05.

Werkingsmechanisme

Rilpivirine is een diarylpyrimidine-NNRTI van hiv-1. De activiteit van rilpivirine wordt teweeggebracht via niet-competitieve remming van hiv-1-reverse transcriptase (RT). Rilpivirine remt de DNA polymerases α, β en γ in menselijke cellen niet.

Antivirale activiteit *in vitro*

Rilpivirine vertoonde activiteit tegen laboratoriumstammen van *wild-type* hiv-1 in een acuut geïnfecteerde T-cellijn, met een mediane $EC_{50}$-waarde voor hiv-1/IIIB van 0,73 nM (0,27 ng/ml). Hoewel rilpivirine *in vitro* beperkt activiteit vertoonde tegen hiv-2, met $EC_{50}$-waarden tussen 2.510 en

10.830 nM (van 920 tot 3.970 ng/ml), wordt behandeling van hiv-2-infectie met rilpivirine niet aanbevolen zolang klinische gegevens hierover ontbreken.

Rilpivirine vertoonde ook antivirale activiteit tegen een brede testgroep van primaire isolaten uit de hiv-1 groep M (subtype A, B, C, D, F, G, H), met $EC_{50}$-waarden van 0,07 tot 1,01 nM (van 0,03 tot 0,37 ng/ml) en primaire isolaten uit groep O met $EC_{50}$-waarden van 2,88 tot 8,45 nM (van 1,06 tot 3,10 ng/ml).

Resistentie

*In celkweken*
Rilpivirine-resistente stammen werden geselecteerd in een celkweek vanuit *wild-type* hiv-1 van verschillende bronnen en subtypes alsook vanuit NNRTI-resistente hiv-1. De frequentst waargenomen met resistentie geassocieerde mutaties die ontstonden, waren L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C en M230I.

De resistentie tegen rilpivirine werd bepaald als een *fold change* (FC) in de $EC_{50}$-waarde boven de biologische grenswaarde (*biological cut-off*; BCO) van de assay.

*Bij therapienaïeve volwassen personen*
Voor de resistentieanalyse werd een bredere definitie van virologisch falen gebruikt dan in de primaire werkzaamheidsanalyse. In de analyse van *gepoolde* resistentiegegevens van week 48 uit de fase 3-studies waren er van 62 gevallen van virologisch falen (op een totaal van 72) in de rilpivirine-arm gegevens over resistentie op *baseline* en het tijdstip van falen. In deze analyse waren de met resistentie geassocieerde mutaties (RAM's) geassocieerd met NNRTI-resistentie en ontstaan bij minstens twee gevallen van virologisch falen op rilpivirine: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y en F227C. In de studies had aanwezigheid van de mutaties V90I en V189I op *baseline* geen effect op de respons. De E138K-substitutie kwam het meest voor tijdens behandeling met rilpivirine, gewoonlijk in combinatie met de M184I-substitutie. In de analyse van week 48 hadden 31 van de 62 gevallen van virologisch falen op rilpivirine gelijktijdig NNRTI- en NRTI-RAM's; 17 van die 31 gevallen hadden een combinatie van E138K en M184I. De vaakst voorkomende mutaties waren dezelfde in de analyse van week 48 en week 96.

In de *gepoolde* week-96-resistentieanalyse werden in de tweede 48 weken lagere percentages van virologisch falen waargenomen dan in de eerste 48 weken van de behandeling. In de analyse van week 48 tot week 96 traden in de rilpivirine- en efavirenz-arm respectievelijk 24 (3,5%) en 14 (2,1%) extra gevallen van virologisch falen op. Van deze gevallen van virologisch falen kwamen er respectievelijk 9 van de 24 en 4 van de 14 voor bij patiënten met een *baseline viral load* < 100.000 kopieën/ml.

*Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 12 jaar en jonger dan 18 jaar*
In de resistentieanalyse van week 240 van cohort 1 van TMC278-C213 werden met rilpivirineresistentie geassocieerde mutaties (RAM's) waargenomen bij 46,7% (7/15) van de personen met virologisch falen en genotypische gegevens na *baseline*. Alle personen met rilpivirine-RAM's hadden ook minstens 1 behandelingsgerelateerde NRTI-RAM op het laatste meetpunt na *baseline* waarop genotypische gegevens beschikbaar zijn.

*Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar*
In de definitieve resistentieanalyse van cohort 2 van TMC278-C213 werden rilpivirine-RAM's waargenomen bij 83,3% (5/6) van de personen met genotypische gegevens na *baseline*; hiervan deden bij 2/6 personen de RAM's zich voor binnen de eerste 48 weken en 4 personen met rilpivirine-RAM's hadden ook minstens 1 behandelingsgerelateerde NRTI-RAM op het laatste meetpunt na *baseline* waarop genotypische gegevens beschikbaar zijn.

*Bij virologisch onderdrukte pediatrische personen vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar*
In de TMC278HTX2002-studie was er bij geen van de personen sprake van virologisch falen en werd er geen resistentie na het begin van de behandeling waargenomen.

Alle beschikbare *in-vitro*- en *in-vivo*-gegevens bij therapienaïeve personen in aanmerking nemend, is het mogelijk dat de volgende met resistentie geassocieerde mutaties, indien aanwezig op *baseline*, de activiteit van rilpivirine aantasten: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I en M230L. Deze met rilpivirineresistentie geassocieerde mutaties zijn alleen bedoeld als leidraad bij het gebruik van EDURANT bij therapienaïeve patiënten.
Deze met resistentie geassocieerde mutaties werden afgeleid van *in-vivo*-gegevens van alleen therapienaïeve personen en kunnen daarom niet worden gebruikt om de activiteit van rilpivirine te voorspellen bij personen die virologisch faalden op een behandelingsschema met een antiretroviraal geneesmiddel.

Net als bij andere antiretrovirale geneesmiddelen dient het gebruik van EDURANT geleid te worden door resistentieonderzoek.

Kruisresistentie

*Site-gericht NNRTI mutant virus*
In een testgroep van 67 hiv-1-recombinante laboratoriumstammen met één met resistentie-geassocieerde mutatie op RT-posities geassocieerd met NNRTI-resistentie, waaronder de vaakst gevonden K103N en Y181C, vertoonde rilpivirine antivirale activiteit tegen 64 (96%) van deze stammen. De enkelvoudige met resistentie geassocieerde mutaties die waren geassocieerd met verlies van gevoeligheid voor rilpivirine waren: K101P, Y181I en Y181V. De K103N-substitutie leidde zelf niet tot verlaagde gevoeligheid voor rilpivirine, maar de combinatie van K103N en L100I resulteerde in een 7-voudig verminderde gevoeligheid voor rilpivirine.

*Recombinante klinische isolaten*
Rilpivirine behield antivirale activiteit (FC ≤ BCO) bij 62% van 4.786 hiv-1-recombinante klinische isolaten die resistent waren tegen efavirenz en/of nevirapine.

*Therapienaïeve met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten*
In de *gepoolde* week-96-resistentieanalyse van de fase 3-studies (ECHO en THRIVE), vertoonden 42 van de 86 personen met virologisch falen op rilpivirine resistentie tegen rilpivirine, welke is ontstaan na het begin van de behandeling (genotypische analyse). Bij deze patiënten is fenotypische kruisresistentie voor andere NNRTI's als volgt waargenomen: etravirine 32/42, efavirenz 30/42 en nevirapine 16/42. Bij patiënten met een *baseline viral load* ≤ 100.000 kopieën/ml, vertoonden 9 van de 27 patiënten met virologisch falen op rilpivirine resistentie tegen rilpivirine, welke is ontstaan na het begin van de behandeling (genotypische analyse), met de volgende frequentie van fenotypische kruisresistentie: etravirine 4/9, efavirenz 3/9 en nevirapine 1/9.

Effecten op het elektrocardiogram

Het effect van rilpivirine in de aanbevolen dosering van 25 mg eenmaal daags op het QTcF-interval werd geëvalueerd in een gerandomiseerde crossoverstudie met placebocontrole en actieve controle (moxifloxacine 400 mg eenmaal daags) bij 60 gezonde volwassenen, met 13 metingen gedurende 24 uur bij *steady state*. EDURANT is in de aanbevolen dosering van 25 mg eenmaal daags niet geassocieerd met een klinisch relevant effect op de QTc-tijd.

Bij onderzoek van supratherapeutische doseringen van rilpivirine van 75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags bij gezonde volwassenen, waren de gemiddelde maximale verschillen in het QTcF-interval op corresponderende tijdstippen (tussen haakjes de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval) ten opzichte van placebo na correctie voor de *baseline*-waarde respectievelijk 10,7 (15,3) en 23,3 (28,4) ms. Bij *steady state* resulteerde toediening van rilpivirine 75 mg eenmaal daags en 300 mg eenmaal daags in een gemiddelde $C_{max}$ die respectievelijk ongeveer het 2,6- en 6,7-voudige was van de gemiddelde *steady state* $C_{max}$ die werd waargenomen met de aanbevolen dosering van rilpivirine van 25 mg eenmaal daags.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten

*Therapienaïeve volwassen personen*

Het bewijs van werkzaamheid van rilpivirine is gebaseerd op de analyses van de gegevens na 96 weken uit twee gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3-studies met actieve controle, TMC278-C209 (ECHO) en TMC278-C215 (THRIVE). De studies waren identiek van opzet, met uitzondering van het *background regimen* (BR). In de werkzaamheidsanalyse van week 96 werd het virologische responspercentage [bevestigde ondetecteerbare *viral load* (< 50 hiv-1 RNA kopieën/ml)] beoordeeld bij patiënten die eenmaal daags 25 mg rilpivirine ontvingen naast een BR, tegenover patiënten die eenmaal daags 600 mg efavirenz ontvingen naast een BR. In elk van de studies werd voor rilpivirine een vergelijkbare werkzaamheid gezien, wat een bewijs is voor non-inferioriteit ten opzichte van efavirenz.

In de studies werden ART-naïeve patiënten geïncludeerd met een hiv-1-infectie en met een plasma hiv-1 RNA-waarde van ≥ 5.000 kopieën/ml. Deze patiënten werden gescreend op gevoeligheid voor N(t)RTI's en op afwezigheid van specifieke met NNRTI-resistentie geassocieerde mutaties. In de ECHO-studie was het BR vastgelegd op de N(t)RTI's tenofovirdisoproxilfumaraat plus emtricitabine. In de THRIVE-studie bestond het BR uit twee door de onderzoeker gekozen N(t)RTI's: tenofovirdisoproxilfumaraat plus emtricitabine of zidovudine plus lamivudine of abacavir plus lamivudine. Voor randomisatie werd in de ECHO-studie gestratificeerd op de *viral load* bij screening. Voor randomisatie werd in de THRIVE-studie gestratificeerd op de *viral load* bij screening en op het BR van N(t)RTI's.

Deze analyse omvatte 690 patiënten in de ECHO-studie en 678 patiënten in de THRIVE-studie die 96 weken behandeling hadden voltooid of eerder waren gestopt.

In de analyse van de *gepoolde* gegevens van de ECHO-studie en de THRIVE-studie waren de demografische en de *baseline* kenmerken evenwichtig verdeeld over de rilpivirine-arm en de efavirenz-arm. Tabel 4 toont bepaalde *baseline* ziektekenmerken van de patiënten in de rilpivirine-arm en de efavirenz-arm.

**Tabel 4: Ziektekenmerken op *baseline* van ART-naïeve volwassen personen met een hiv-1-infectie, in de studies ECHO en THRIVE (*gepoolde* analyse)**

| | ***Gepoolde* gegevens van de studies ECHO en THRIVE** | |
|---|---|---|
| | **Rilpivirine+ BR N=686** | **Efavirenz + BR N=682** |
| ***Baseline* ziektekenmerken** | | |
| Mediaan hiv-1 RNA in plasma (range) op *baseline*, $\log_{10}$ kopieën/ml | 5,0 (2-7) | 5,0 (3-7) |
| Mediaan aantal CD4+ cellen (range) op *baseline*, x $10^6$ cellen/l | 249 (1-888) | 260 (1-1.137) |
| Percentage personen met co-infectie met hepatitis B/C-virus | 7,3% | 9,5% |
| Percentage patiënten met de volgende *background regimens*: | | |
| tenofovirdisoproxilfumaraat plus emtricitabine | 80,2% | 80,1% |
| zidovudine plus lamivudine | 14,7% | 15,1% |
| abacavir plus lamivudine | 5,1% | 4,8% |

BR=*background regimen*

Tabel 5 hieronder laat de resultaten zien van de werkzaamheidsanalyse van week 48 en week 96 voor patiënten behandeld met rilpivirine en patiënten behandeld met efavirenz, uit de *gepoolde* gegevens van de studies ECHO en THRIVE. Het responspercentage (bevestigde ondetecteerbare viral load < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml) in week 96 was vergelijkbaar tussen de rilpivirine-arm en de efavirenz-arm. De incidentie van virologisch falen was in week 96 in de rilpivirine-arm hoger dan in de efavirenz-arm; de meeste gevallen van virologisch falen traden echter op binnen de eerste 48 weken

van de behandeling. In week 96 waren in de efavirenz-arm meer patiënten met de behandeling gestopt wegens ongewenste voorvallen dan in de rilpivirine-arm. De meeste van deze gevallen van stopzetting traden op in de eerste 48 weken van de behandeling.

**Tabel 5: Virologische resultaten bij volwassen personen van de studies ECHO en THRIVE (*gepoolde* gegevens in de week-48-(primaire) en week-96-analyse; ITT-TLOVR[*])**

| | ***Resultaat van de week-48-analyse*** | | | ***Resultaat van de week-96-analyse*** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Rilpivirine + BR N=686** | **Efavirenz + BR N=682** | **Waar-genomen verschil (95%-BI)** [±] | **Rilpivirine + BR N=686** | **Efaviren z + BR N=682** | **Waar-genomen verschil (95%-BI)** [±] |
| Respons (bevestigd < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml)[§#] | 84,3% (578/686) | 82,3% (561/682) | 2,0 (-2,0; 6,0) | 77,6% (532/686) | 77,6% (529/682) | 0 (-4,4; 4,4) |
| Non-respons | | | | | | |
| Virologisch falen[†] | | | | | | |
| Totaal | 9,0% (62/686) | 4,8% (33/682) | NB | 11,5% (79/686) | 5,9% (40/682) | NB |
| ≤ 100.000 | 3,8% (14/368) | 3,3% (11/330) | NB | 5,7% (21/368) | 3,6% (12/329) | NB |
| > 100.000 | 15,1% (48/318) | 6,3% (22/352) | NB | 18,2% (58/318) | 7,9% (28/353) | NB |
| Overlijden | 0,1% (1/686) | 0,4% (3/682) | NB | 0,1% (1/686) | 0,9% (6/682) | NB |
| Gestopt vanwege ongewenst voorval (*adverse event*, AE) | 2,0% (14/686) | 6,7% (46/682) | NB | 3,8% (26/682) | 7,6% (52/682) | NB |
| Gestopt om een niet-AE reden[¶] | 4,5% (31/686) | 5,7% (39/682) | NB | 7,0% (48/682) | 8,1% (55/682) | NB |
| ***Respons naar subcategorie*** | | | | | | |
| ***Naar background-NRTI*** | | | | | | |
| Tenofovir/emtricitabine | 83,5% (459/550) | 82,4% (450/546) | 1,0 (-3,4; 5,5) | 76,9% (423/550) | 77,3% (422/546) | -0,4% (-5,4; 4,6) |
| Zidovudine/lamivudine | 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/lamivudine | 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) |
| ***Naar viral load op baseline (kopieën/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) |
| ***Naar aantal CD4-cellen op baseline (x $10^6$ cellen/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=*background regimen*; BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal personen per behandelgroep; NB=niet bepaald.

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

± Op basis van normale benaderde waarde.

§ Personen die virologische respons bereikten (twee achtereenvolgende *viral loads* van < 50 kopieën/ml) en dit behielden tot en met week 48/96.

# Voorspelde verschillen in responspercentages (95%-BI): voor de week-48-analyse: 1,6% (-2,2%; 5,3%) en voor de week-96-analyse: -0,4% (-4,6%; 3,8%); beide p-waarden < 0,0001 (non-inferioriteit bij een grens van 12%) op basis van het logistisch regressiemodel, inclusief stratificatiefactoren en studie.

† Virologisch falen in de *gepoolde* werkzaamheidsanalyse: betreft *rebounders* (bevestigde *viral load* ≥ 50 kopieën/ml na eerdere respons) of personen zonder eerdere suppressie (geen bevestigde *viral load* < 50 kopieën/ml, ofwel nog steeds in behandeling, ofwel gestopt wegens gebrek aan of verlies van effectiviteit).

¶ bijv. *Lost to follow-up*, *non-compliance*, *withdrew consent*.

In de *gepoolde* analyse van de studies ECHO en THRIVE was de gemiddelde verandering in het aantal CD4+-cellen in week 96 ten opzichte van baseline +228 x $10^6$ cellen/l in de rilpivirine-arm en +219 x $10^6$ cellen/l in de efavirenz-arm [geschat verschil tussen behandelingen (95%-BI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

De resistentieresultaten van de *gepoolde* week-96-resistentieanalyse voor patiënten met virologisch falen zoals gedefinieerd in het protocol en de gepaarde genotypes (op *baseline* en bij falen) worden getoond in Tabel 6.

**Tabel 6: Resistentieresultaat naar gebruikt *background* NRTI-schema (*gepoolde* resultaten uit de studies ECHO en THRIVE van de week-96-resistentieanalyse)**

| | tenofovir/ emtricitabine | zidovudine/ lamivudine | abacavir/ lamivudine | Alle schema's* |
|---|---|---|---|---|
| ***Behandeld met rilpivirine*** | | | | |
| Resistent # tegen emtricitabine/lamivudine % (n/N) | 6,9 (38/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,4 (44/686) |
| Resistent tegen rilpivirine % (n/N) | 6,5 (36/550) | 3,0 (3/101) | 8,6 (3/35) | 6,1 (42/686) |
| ***Behandeld met efavirenz*** | | | | |
| Resistent tegen emtricitabine/lamivudine % (n/N) | 1,1 (6/546) | 1,9 (2/103) | 3,0 (1/33) | 1,3 (9/682) |
| Resistent tegen efavirenz % (n/N) | 2,4 (13/546) | 2,9 (3/103) | 3,0 (1/33) | 2,5 (17/682) |

* Het aantal patiënten met virologisch falen en gepaarde genotypes (op *baseline* en bij falen) was respectievelijk voor de schema's tenofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine, en abacavir/lamivudine: 71, 11 en 4 voor rilpivirine en 30, 10 en 2 voor efavirenz.

# Resistentie was gedefinieerd als het verschijnen van een resistentie-geassocieerde mutatie bij falen.

Bij die patiënten bij wie behandeling met rilpivirine faalde en die resistentie tegen rilpivirine ontwikkelden, werd over het algemeen kruisresistentie gezien tegen andere goedgekeurde NNRTI's (etravirine, efavirenz, nevirapine).

Studie TMC278-C204 was een gerandomiseerde fase 2b-studie met actieve controle bij ART-naïeve volwassen patiënten met een hiv-1-infectie. De studie bestaat uit twee delen: eerst een gedeeltelijk geblindeerde doseringsstudie [(rilpivirine) doses geblindeerd] tot 96 weken, gevolgd door een langdurig openlabeldeel. Nadat de dosis voor de fase 3-studies was gekozen, werden patiënten die eerst at random waren toegewezen aan een van de drie doses van rilpivirine, in het openlabeldeel van de studie allemaal behandeld met rilpivirine 25 mg eenmaal daags naast een BR. Patiënten in de controle-arm ontvingen in beide delen van de studie efavirenz 600 mg eenmaal daags naast een BR. Het BR bestond uit 2 door de onderzoeker gekozen N(t)RTI's: zidovudine plus lamivudine of tenofovirdisoproxilfumaraat plus emtricitabine.

In studie TMC278-C204 werden 368 met hiv-1 geïnfecteerde therapienaïeve volwassen patiënten geïncludeerd met een plasma hiv-1 RNA van ≥ 5.000 kopieën/ml, die voorheen ≤ 2 weken behandeling met een N(t)RTI of proteaseremmer hadden gekregen, die niet eerder een NNRTI hadden

gebruikt en die waren gescreend op gevoeligheid voor N(t)RTI en op afwezigheid van specifieke met NNRTI-resistentie geassocieerde mutaties.

In week 96 was het percentage patiënten met < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml bij degenen die rilpivirine 25 mg kregen (N=93) vergeleken met patiënten die efavirenz ontvingen (N=89) respectievelijk 76% en 71%. De gemiddelde toename in CD4+ aantallen ten opzichte van *baseline* was 146 x $10^6$ cellen/l bij patiënten die rilpivirine 25 mg ontvingen en 160 x $10^6$ cellen/l bij patiënten die efavirenz ontvingen.

Van die patiënten die op week 96 responders waren, had 74% van de patiënten die rilpivirine ontvingen in week 240 nog steeds een ondetecteerbare *viral load* (< 50 hiv-1 RNA kopieën/ml), tegenover 81% van de patiënten die efavirenz kregen. Er waren geen zorgelijke waarnemingen betreffende de veiligheid in de analyses van week 240.

Pediatrische patiënten

*Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 12 jaar en jonger dan 18 jaar*
De farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van rilpivirine 25 mg eenmaal daags, in combinatie met een door de onderzoeker gekozen BR met daarin twee NRTI's, werd beoordeeld in cohort 1 van de studie TMC278-C213, een eenarmige, open-label fase 2-studie bij ART-naïeve met hiv-1 geïnfecteerde adolescente personen met een lichaamsgewicht van minstens 32 kg. Deze analyse omvatte 36 patiënten die minstens 48 weken waren behandeld of voortijdig waren gestopt.

De 36 personen hadden een mediane leeftijd van 14,5 jaar (range: 12 tot 17 jaar) en 55,6% was vrouw, 88,9% zwart en 11,1% Aziatisch. De mediane waarde voor plasma hiv-1 RNA op *baseline* was 4,8 $\log_{10}$ kopieën per ml, en het mediane aantal CD4+-cellen op *baseline* was 414 x $10^6$ cellen/l (range: 25 tot 983 x $10^6$ cellen/l).

Tabel 7 geeft een samenvatting van de virologische uitkomsten in week 48 en week 240 voor cohort 1 van de studie TMC278-C213. Tot week 48 stopten zes personen vanwege virologisch falen en na week 48 drie personen. Eén persoon stopte in week 48 vanwege een bijwerking en in de analyse van week 240 waren er geen andere personen gestopt vanwege bijwerkingen.

**Tabel 7: Virologische resultaten bij adolescente personen in cohort 1 van TMC278-C213 – analyse van week 48 en week 240; ITT-TLOVR***

| | **Week 48 N=36** | **Week 240 N=32** |
|---|---|---|
| Respons (bevestigd < 50 HIV-1 RNA kopieën/ml)§ | 72,2% (26/36) | 43,8% (14/32) |
| ≤ 100.000 | 78,6% (22/28) | 48% (12/25) |
| > 100.000 | 50% (4/8) | 28,6% (2/7) |
| Non-respons | | |
| Virologisch falen± | | |
| Totaal | 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) |
| Stijging in aantal CD4+-cellen (gemiddelde) | 201,2 x $10^6$ cellen/l | 113,6 x $10^6$ cellen/l |

N=aantal personen per behandelgroep.

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

§ Personen die virologische respons bereikten (twee achtereenvolgende *viral loads* van < 50 kopieën/ml) en dit behielden tot en met week 48 en week 240.

± Virologisch falen in de werkzaamheidsanalyse: betreft *rebounders* (bevestigde *viral load* ≥ 50 kopieën/ml na eerdere respons) of personen zonder eerdere suppressie (geen bevestigde *viral load* < 50 kopieën/ml, ofwel nog steeds in behandeling, ofwel gestopt wegens gebrek aan of verlies van effectiviteit).

*Therapienaïeve pediatrische personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar*
De farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van rilpivirine in aan het gewicht aangepaste doses van 12,5, 15 en 25 mg eenmaal daags, in combinatie met een door de onderzoeker geselecteerd BR dat twee NRTI's bevat, werd geëvalueerd in cohort 2 van studie TMC278-C213, een eenarmige, open-label fase 2-studie bij hiv-1 geïnfecteerde pediatrische personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar met een gewicht van ten minste 17 kg die niet eerder met antiretrovirale therapie behandeld zijn. De analyse in week 48 omvatte 18 personen. 17 (94,4%) personen voltooiden de behandelingsperiode van 48 weken en 1 (5,6%) persoon stopte voortijdig met de studie vanwege het bereiken van een virologisch eindpunt. De 18 personen hadden een mediane leeftijd van 9,0 jaar (range 6 tot 11 jaar) en het mediane gewicht op *baseline* was 25 kg (range 17 tot 51 kg). 88,9% was zwart en 38,9% was vrouw. De mediane *viral load* in het plasma op *baseline* was 55.400 (range 567 tot 149.000) kopieën/ml en het mediane absolute aantal CD4+-cellen op *baseline* was 432,5 × $10^6$ cellen/l (range 12 tot 2.068 × $10^6$ cellen/l).

Het aantal personen met < 50 hiv-1 RNA-kopieën/ml in week 48 was 13/18 (72,2%), terwijl 3/18 (16,7%) personen in week 48 ≥ 50 hiv-1 RNA-kopieën/ml hadden. Bij twee personen ontbraken gegevens over de *viral load o*p week 48, maar zij bleven in de studie. De *viral load v*an deze 2 deelnemers na week 48 was < 50 kopieën/ml. De mediane toename van CD4+ ten opzichte van *baseline* was 220 × $10^6$ cellen/l (range -520 tot 635 x $10^6$ cellen/l) op week 48.

*Virologisch onderdrukte pediatrische personen (vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar)*
De farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van rilpivirine in aan het gewicht aangepaste doses van 12,5, 15 en 25 mg eenmaal daags in combinatie met een door de onderzoeker geselecteerd BR werd geëvalueerd in TMC278HTX2002, een eenarmige, open-label fase 2-studie bij hiv-1 geïnfecteerde pediatrische personen vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar en met een gewicht van ten minste 10 kg bij wie het virus onderdrukt is. Alle deelnemers voltooiden de behandeling van 48 weken.

De 26 personen hadden een mediane leeftijd van 9,9 jaar, 61,5% man, 50% zwart, 26,9% Aziatisch en 23,1% blank. Het mediane gewicht op *baseline* was 28,1 kg (range 16 tot 60 kg). De *viral load* van hiv-1 in het plasma op *baseline* was ondetecteerbaar (< 50 kopieën/ml) bij 25 (96,2%) personen en 1 (3,8%) deelnemer had een *viral load* in het plasma op *baseline* van ≥ 50 kopieën/ml (125 kopieën/ml). Het mediane absolute aantal CD4+-cellen op *baseline* was 881,5 × $10^6$ cellen/l (range 458 tot 1.327 × $10^6$ cellen/l).

Alle 26 personen die werden behandeld met rilpivirine (in combinatie met BR) waren virologisch onderdrukt (*viral load* in het plasma < 50 kopieën/ml) op week 48. De mediane verandering in aantal CD4+-cellen ten opzichte van *baseline* was -27,5 × $10^6$ cellen/l (range -275 tot 279 x $10^6$ cellen/l) op week 48.

*Zwangerschap*
Rilpivirine in combinatie met een *background regimen* werd geëvalueerd in een klinische studie met 19 vrouwen in het tweede en derde trimester van de zwangerschap en postpartum. De gegevens over de farmacokinetiek tonen aan dat de totale blootstelling (AUC) aan rilpivirine als onderdeel van een antiretroviraal behandelschema tijdens de zwangerschap ongeveer 30% lager was dan postpartum (6-12 weken). De virologische respons bleef in het algemeen tijdens de hele studie behouden: van de 12 personen die de studie voltooiden, vertoonden 10 personen virussuppressie aan het eind van de studie; bij de andere 2 personen werd een verhoging in de *viral load* alleen postpartum waargenomen; bij ten minste 1 persoon als gevolg van vermoede suboptimale therapietrouw. Bij geen van de 10 baby's die werden geboren uit de moeders die de studie afmaakten en van wie de hiv-status

beschikbaar was, vond transmissie plaats van moeder op kind. Rilpivirine werd tijdens de zwangerschap en postpartum goed verdragen. Er waren geen nieuwe bevindingen op het gebied van de veiligheid in vergelijking met het bekende veiligheidsprofiel van rilpivirine bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine zijn onderzocht bij volwassen gezonde personen en bij antiretroviraletherapie-naïeve en virologisch onderdrukte patiënten van ≥ 6 jaar met een gewicht van ≥ 16 kg met een hiv-1-infectie. De blootstelling aan rilpivirine was bij patiënten met een hiv-1-infectie over het algemeen lager dan bij gezonde personen.

Absorptie

Na orale toediening wordt de maximale plasmaconcentratie van rilpivirine over het algemeen binnen 4-5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van EDURANT is onbekend.

Invloed van voedsel op de absorptie

Als EDURANT werd ingenomen in nuchtere toestand was de blootstelling aan rilpivirine ongeveer 40% lager dan wanneer ingenomen bij een normaalcalorische maaltijd (533 kcal) of een hoogcalorische maaltijd (928 kcal) met een hoog vetgehalte. Als EDURANT alleen met een eiwitrijke drinkvoeding werd ingenomen, was de blootstelling 50% lager dan bij inname met een maaltijd. EDURANT moet bij een maaltijd worden ingenomen om optimale absorptie te bereiken.

Toediening van de 2,5 mg tabletten gedispergeerd in water in nuchtere toestand of na yoghurtconsumptie resulteerde in een respectievelijk 31% en 28% lagere blootstelling vergeleken met toediening na een maaltijd met een normale calorische waarde (533 kcal). Inname van EDURANT in nuchtere toestand of alleen met drinkvoeding of yoghurt kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen mogelijk het therapeutisch effect van EDURANT kan verminderen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Rilpivirine bindt *in vitro* voor ongeveer 99,7% aan plasma-eiwitten, hoofdzakelijk aan albumine. De distributie van rilpivirine in compartimenten buiten het plasma (b.v. cerebrospinaal vocht, genitale afscheiding) is bij de mens niet onderzocht.

Biotransformatie

*In-vitro*-experimenten wijzen erop dat rilpivirine hoofdzakelijk een oxidatieve metabolisering ondergaat door het cytochroom P450 (CYP)3A-systeem.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van rilpivirine is ongeveer 45 uur. Na een eenmalige orale toediening van $^{14}$C-rilpivirine kon gemiddeld 85% van de radioactiviteit in de feces worden teruggevonden en 6,1% in de urine. In de feces was onveranderd rilpivirine verantwoordelijk voor gemiddeld 25% van de toegediende dosis. In de urine werden slechts sporen van onveranderd rilpivirine (< 1% van de dosis) gedetecteerd.

Aanvullende informatie over speciale populaties

*Pediatrische patiënten*
De farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine bij hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten die niet eerder antiretrovirale therapie hebben gekregen of virologisch onderdrukt zijn, met een leeftijd vanaf 6 jaar en jonger dan 18 jaar en met een gewicht van ten minste 16 kg die het aanbevolen op

gewicht gebaseerde doseringsschema van rilpivirine kregen, was vergelijkbaar met of hoger (d.w.z. de AUC is 39% hoger, gebaseerd op farmacokinetische modellering) dan die verkregen bij therapienaïeve met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten.

De farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine bij pediatrische patiënten jonger dan 6 jaar of met een gewicht van minder dan 16 kg zijn niet formeel geëvalueerd bij patiënten.

*Geslacht*
Tussen mannen en vrouwen zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van rilpivirine waargenomen.

*Ras*
Een populatie-farmacokinetische analyse van rilpivirine bij hiv-patiënten wees uit dat ras geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan rilpivirine.

*Leverinsufficiëntie*
Rilpivirine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. In een vergelijkende studie werden 8 patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) vergeleken met 8 overeenkomstige controles, en 8 patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) werden vergeleken met 8 overeenkomstige controles. De blootstelling aan rilpivirine bij herhaalde inname was bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie 47% hoger en bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie 5% hoger. Het kan echter niet worden uitgesloten dat blootstelling aan het farmacologisch actieve, ongebonden rilpivirine bij matige leverinsufficiëntie significant verhoogd is.

Er wordt geen dosisaanpassing voorgesteld, maar bij patiënten met matige leverinsufficiëntie wordt voorzichtigheid aanbevolen. EDURANT is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Daarom wordt EDURANT niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

*Co-infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus*
Een populatie-farmacokinetische analyse gaf aan dat een gelijktijdige infectie met het hepatitis B- en/of C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan rilpivirine.

*Nierinsufficiëntie*
De farmacokinetische eigenschappen van rilpivirine zijn niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De renale eliminatie van rilpivirine is verwaarloosbaar. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of een terminale nierziekte dient EDURANT voorzichtig te worden gebruikt aangezien de plasmaconcentraties verhoogd kunnen zijn door verandering van de absorptie, distributie en/of metabolisatie van het geneesmiddel, secundair aan de nierdisfunctie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of met een terminale nierziekte mag de combinatie van EDURANT met een sterke remmer van CYP3A alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's. Aangezien rilpivirine sterk aan plasma-eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat het in belangrijke mate door hemodialyse of peritoneale dialyse geëlimineerd zal worden (zie rubriek 4.2).

*Zwangerschap en postpartum*
De blootstelling aan totaal-rilpivirine na inname van rilpivirine 25 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal behandelingsschema was tijdens de zwangerschap lager (vergelijkbaar voor het 2de en 3de trimester) dan postpartum (zie Tabel 8). De verlaging van farmacokinetische parameters van ongebonden (d.w.z. actief) rilpivirine tijdens de zwangerschap ten opzichte van postpartum was minder uitgesproken dan voor totaal-rilpivirine.

Bij vrouwen die rilpivirine 25 mg eenmaal daags gebruiken tijdens het 2de zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden van de $C_{max}$, $AUC_{24h}$ en $C_{min}$ voor totaal-rilpivirine respectievelijk 21%, 29% en 35% lager dan postpartum; tijdens het 3de zwangerschapstrimester waren de waarden van de $C_{max}$, $AUC_{24h}$ en $C_{min}$ respectievelijk 20%, 31% en 42% lager dan postpartum.

| Tabel 8: Farmacokinetische resultaten van totaal-rilpivirine na toediening van rilpivirine 25 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal behandelschema, tijdens het 2de zwangerschapstrimester, het 3de zwangerschapstrimester en postpartum | | | |
|---|---|---|---|
| **Farmacokinetiek van totaal-rilpivirine** (gemiddelde ± SD, $t_{max}$: mediaan [bereik]) | **Postpartum (6-12 weken) (n=11)** | **2de zwangerschaps-trimester (n=15)** | **3de zwangerschaps-trimester (n=13)** |
| $C_{min}$, ng/ml | 84,0 ± 58,8 | 54,3 ± 25,8 | 52,9 ± 24,4 |
| $C_{max}$, ng/ml | 167 ± 101 | 121 ± 45,9 | 123 ± 47,5 |
| $t_{max}$, uur | 4,00 (2,03-25,08) | 4,00 (1,00-9,00) | 4,00 (2,00-24,93) |
| $AUC_{24h}$, ng.uur/ml | 2714 ± 1535 | 1792 ± 711 | 1762 ± 662 |

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij knaagdieren werd levertoxiciteit geassocieerd met leverenzyminductie waargenomen. Bij honden werden cholestase-achtige effecten opgemerkt.

Reproductietoxicologische studies

Dieronderzoeken hebben geen bewijs laten zien van relevante embryonale of foetale toxiciteit of van een effect op de reproductieve functie. Er was geen teratogeen effect van rilpivirine bij ratten en konijnen. De blootstellingen (op basis van de AUC) bij de *No Observed Adverse Effects Levels (NOAELs)* voor embryo's en foetussen waren bij ratten en konijnen respectievelijk 15 en 70 keer zo hoog als de blootstelling bij de mens (ouder dan 12 jaar) in de aanbevolen dosis.

Carcinogenese en mutagenese

De carcinogeniteit van rilpivirine werd geëvalueerd door toediening via een maagsonde aan muizen en ratten tot 104 weken. In de laagste onderzochte dosis in de carcinogeniteitsstudies was de systemische blootstelling aan rilpivirine (op basis van de AUC) meer dan 12 maal (muizen) en meer dan 1,4 maal (ratten) hoger als de verwachte blootstelling bij de mens in de aanbevolen dosis. Bij ratten waren er geen geneesmiddelgerelateerde neoplasmata. Bij muizen was rilpivirine positief voor hepatocellulaire neoplasmata, zowel bij mannelijke als vrouwelijke muizen. De waargenomen hepatocellulaire bevindingen bij muizen zouden specifiek kunnen zijn voor knaagdieren.

De resultaten van rilpivirine waren negatief in afwezigheid en aanwezigheid van een metabool activatiesysteem in de *in vitro Ames reverse mutation assay* en in de *in vitro clastogenicity mouse lymphoma assay*. Rilpivirine induceerde geen chromosoombeschadiging in de *in vivo* micronucleus test bij muizen.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcroscarmellose (E468)
Lactosemonohydraat
Mannitol (E421)
Microkristallijne cellulose (E460)
Polysorbaat 20
Povidon K30 (E1201)
Natriumlaurylsulfaat (E487)
Natriumstearylfumaraat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu geperforeerde kindveilige eenheidsblisterverpakking met een droogmiddel geïntegreerd in de binnenlaag en een afpelbare Alu/papier dekfolie. Elke blisterverpakking bevat 10 x 1 dispergeerbare tabletten. Elke doos bevat 90 x 1 dispergeerbare tabletten.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/736/002

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2011
Datum van laatste verlenging: 22 juli 2016

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19/09/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.