▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

EDURANT 25 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 56 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 6,4 mm und der Prägung „TMC“ auf der einen Seite und „25“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EDURANT in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

Dosierung

EDURANT ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen.

Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre bis unter 18 Jahren)

Die empfohlene Dosierung von EDURANT ist eine 25 mg Filmtablette einmal täglich. EDURANT muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosisanpassung

Für Patienten, die gleichzeitig Rifabutin erhalten, soll die EDURANT-Dosis auf 50 mg (zwei Tabletten zu je 25 mg) einmal täglich erhöht werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin gestoppt wird, soll die EDURANT-Dosis auf einmal täglich 25 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vergessene Dosis

Wenn der Patient eine Dosis EDURANT innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt vergessen hat, muss der Patient EDURANT so bald wie möglich zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen und dann sein gewohntes Dosierungsschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis von EDURANT über mehr als 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt vergessen hat, soll der Patient die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen, sondern sein gewohntes Dosierungsschema wieder aufnehmen.

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von EDURANT erbricht, soll eine weitere Tablette mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn ein Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme von EDURANT erbricht, braucht der Patient bis zur nächsten planmäßigen Dosis keine weitere Tablette einzunehmen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Informationen in Bezug auf die Anwendung von EDURANT bei Patienten > 65 Jahren vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von EDURANT erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). EDURANT sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EDURANT bei Kindern <12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von EDURANT bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A oder B) vor. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von EDURANT erforderlich. EDURANT sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. EDURANT wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht. Deshalb wird EDURANT für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

EDURANT wurde hauptsächlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion untersucht. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von EDURANT erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte EDURANT mit Vorsicht

angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von EDURANT mit einem starken CYP3A-Inhibitor (z.B. Ritonavir-geboosterter HIV-Proteaseinhibitor) nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 5.2).
Die Behandlung mit EDURANT führte zu einer frühzeitigen leichten Erhöhung der mittleren Serumkreatininspiegel, die im weiteren Verlauf stabil blieb, und nicht als klinisch relevant angesehen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Art der Anwendung

EDURANT muss einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, die EDURANT-Filmtablette im Ganzen mit Wasser zu schlucken und nicht zu kauen oder zu zerbrechen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Da es (aufgrund der CYP3A-Enzyminduktion oder einem erhöhten pH-Wert im Magen) zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Konzentration im Plasma mit einem daraus resultierenden Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT kommen kann, darf EDURANT nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5):

– den Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
– den Tuberkulostatika Rifampicin, Rifapentin
– Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
– dem systemischen Glucocorticoid Dexamethason (außer einer Behandlung mit einer Einzeldosis)
– Johanniskraut (Hypericum perforatum).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Virologisches Versagen und Resistenzbildung

EDURANT wurde bei Patienten mit vorherigem virologischem Versagen unter irgendeiner anderen antiretroviralen Therapie nicht untersucht. Die Liste der in Abschnitt 5.1 aufgeführten Rilpivirin-assoziierten Mutationen sollte nur als Leitlinie für die Behandlung nicht vorbehandelter Patienten dienen.
In der gepoolten Wirksamkeitsanalyse der Phase-III-Studien nach 96 Wochen mit Erwachsenen wiesen mit EDURANT behandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ein höheres Risiko eines virologischen Versagens (18,2% mit EDURANT versus 7,9% mit Efavirenz) im Vergleich zu Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf (5,7% mit EDURANT versus 3,6% mit Efavirenz). Das höhere Risiko eines virologischen Versagens wurde bei Patienten im EDURANT-Arm in den ersten 48 Wochen dieser Studien beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit einer Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml wiesen bei einem virologischen Versagen eine höhere Rate behandlungsbedingter Resistenzen gegen die Klasse der Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf. Bei virologischem Versagen unter EDURANT entwickelten mehr Patienten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz, als unter virologischem Versagen unter Efavirenz (siehe Abschnitt 5.1).
In Studie C213 stimmten die Ergebnisse bei Jugendlichen (12 Jahre bis unter 18 Jahren) im Allgemeinen mit diesen Daten überein (weitere Angaben, siehe Abschnitt 5.1).
Nur Jugendliche, bei denen eine gute Adhärenz zur antiretroviralen Behandlung angenommen wird, sollen mit Rilpivirin behandelt werden, da eine suboptimale Adhärenz zur Entstehung von Resistenzen und einem Verlust zukünftiger Behandlungsoptionen führen kann.
Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse eines Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Herz-Kreislaufsystem

Bei supratherapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) war Rilpivirin mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) assoziiert (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2). Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich war EDURANT nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert. EDURANT sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes mit Vorsicht angewendet werden.

Umverteilung von Körperfett

Eine antiretrovirale Kombinationstherapie (CART) wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-infizierten Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeit-Auswirkungen dieser Erscheinung sind derzeit nicht bekannt. Der Mechanismus ist nicht vollständig bekannt. Ein Zusammenhang zwischen viszeraler Lipomatose und Protease-Inhibitoren (PIs) bzw. Lipoatrophie und Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) wird angenommen. Ein erhöhtes Lipodystrophie-Risiko wurde mit individuellen Faktoren wie z.B. fortgeschrittenem Lebensalter sowie mit behandlungsbedingten Faktoren wie z.B. einer länger andauernden antiretroviralen Behandlung und damit einhergehenden metabolischen Störungen in Verbindung gebracht. Bei einer klinischen Untersuchung sollte auch auf körperliche Anzeichen einer Kör-

perfett-Umverteilung geachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und ernsthafte Erkrankungen oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn einer CART beobachtet.

Relevante Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von EDURANT

EDURANT enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Verfügbarkeit von Rilpivirin beeinflussen

Rilpivirin wird hauptsächlich über Cytochrom-P450 (CYP)3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder hemmen, können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gleichzeitiger Anwendung von EDURANT mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wurden verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, was die therapeutische Wirkung von EDURANT vermindern kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von EDURANT mit Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von EDURANT mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, was möglicherweise die therapeutische Wirkung von EDURANT vermindern kann.

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Rilpivirin beeinflusst werden

EDURANT hat bei einer Dosis von 25 mg einmal täglich wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Effekt auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln, die durch CYP-Enzyme metabolisiert werden. Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein in vitro (IC_{50} beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie hatte Rilpivirin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Es kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden, dass Rilpivirin die Verfügbarkeit von anderen durch P-Glykoprotein transportierten Arzneimitteln erhöht, die empfindlicher gegenüber der intestinalen P-gp-Inhibition sind, z.B. Dabigatranetexilat.

Rilpivirin hemmt in vitro den MATE-2K-Transporter mit einem IC_{50} von < 2,7 nM. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wechselwirkungen zwischen Rilpivirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt (Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, keine Durchführung als „nicht durchgeführt“, Konfidenzintervall als „KI“).

Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	***Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%)***	***Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung***
Antiinfektiva		
Antiretrovirale Arzneimittel		
HIV-NRTIs/N[t]RTIs		
Didanosin*# 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↑ 12% C_{min} nicht durchgeführt Didanosin C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Didanosin sollte mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme von EDURANT angewendet werden.
Tenofovirdisoproxilfumarat*# 300 mg einmal täglich	Tenofovir AUC ↑ 23% Tenofovir C_{min} ↑ 24% Tenofovir C_{max} ↑ 19% Rilpivirin AUC ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

	Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↔	
Andere NRTIs (Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin)	Nicht untersucht. Es werden keine klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
HIV-NNRTIs		
NNRTIs (Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin)	Nicht untersucht.	Es wird nicht empfohlen, EDURANT gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.
HIV-PIs-bei gleichzeitiger Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir		
Darunavir/ Ritonavir*# 800/100 mg einmal täglich	Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 11% Darunavir C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↑ 130% Rilpivirin C_{min} ↑ 178% Rilpivirin C_{max} ↑ 79% (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Die gleichzeitige Anwendung von EDURANT und Ritonavir-geboosterten PIs führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Weichkapsel)* # 400/100 mg zweimal täglich	Lopinavir AUC ↔ Lopinavir C_{min} ↓ 11% Lopinavir C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↑ 52% Rilpivirin C_{min} ↑ 74% Rilpivirin C_{max} ↑ 29% (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	
Andere geboosterte PIs (Atazanavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir, Tipranavir/Ritonavir)	Nicht untersucht.	
HIV-Pis-ohne gleichzeitige Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir		
Ungeboosterte PIs (Atazanavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nelfinavir)	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
CCR5-Antagonisten		
Maraviroc	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren		
Raltegravir*	Raltegravir AUC ↑ 9% Raltegravir C_{min} ↑ 27% Raltegravir C_{max} ↑ 10% Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Andere antivirale Arzneimittel		
Ribavirin	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Telaprevir* 750 mg alle 8 Stunden	Telaprevir AUC ↓ 5% Telaprevir C_{min} ↓ 11% Telaprevir C_{max} ↓ 3% Rilpivirin AUC ↑ 78% Rilpivirin C_{min} ↑ 93% Rilpivirin C_{max} ↑ 49%	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Andere Arzneimittel		
Antikonvulsiva		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.	EDURANT darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da eine gleich-

Phenytoin	(Induktion der CYP3A-Enzyme)	zeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führen kann.
Azol-Antimykotika		
Ketoconazol*# 400 mg einmal täglich	Ketoconazol AUC ↓ 24% Ketoconazol C_{min} ↓ 66% Ketoconazol C_{max} ↔ (Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirindosis in der Studie) Rilpivirin AUC ↑ 49% Rilpivirin C_{min} ↑ 76% Rilpivirin C_{max} ↑ 30% (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, wenn EDURANT gleichzeitig mit Ketoconazol angewendet wird.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von EDURANT und Azol-Antimykotika kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Tuberkulostatika		
Rifabutin* 300 mg einmal täglich† 300 mg einmal täglich (+ 25 mg Rilpivirin einmal täglich) 300 mg einmal täglich (+ 50 mg Rilpivirin einmal täglich)	Rifabutin AUC ↔ Rifabutin C_{min} ↔ Rifabutin C_{max} ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin AUC ↔) 25-O-Desacetyl-Rifabutin C_{min} ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin C_{max} ↔ Rilpivirin AUC↓ 42% Rilpivirin C_{min} ↓ 48% Rilpivirin C_{max} ↓ 31% Rilpivirin AUC ↑ 16%* Rilpivirin C_{min} ↔* Rilpivirin C_{max} ↑ 43%* * im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich alleine (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Während der gleichzeitigen Anwendung von EDURANT mit Rifabutin soll die EDURANT-Dosis von 25 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin gestoppt wird, soll die EDURANT-Dosis auf einmal täglich 25 mg reduziert werden.
Rifampicin*# 600 mg einmal täglich	Rifampicin AUC ↔ Rifampicin C_{min} nicht durchgeführt Rifampicin C_{max} ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin AUC↓9% 25-Desacetyl-Rifampicin C_{min} nicht durchgeführt 25-Desacetyl-Rifampicin C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 80% Rilpivirin C_{min} ↓ 89% Rilpivirin C_{max} ↓ 69% (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führt.
Rifapentin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT darf nicht in Kombination mit Rifapentin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führt.
Makrolid-Antibiotika		
Clarithromycin Erythromycin	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Wenn möglich, sollten Alternativen, wie Azithromycin, in Betracht gezogen werden.
Glucocorticoide		

Dexamethason (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT soll nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (ausgenommen ist eine Einzeldosis) angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führen kann. Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitbehandlung.
Protonenpumpen-Inhibitoren		
Omeprazol*# 20 mg einmal täglich	Omeprazol AUC ↓ 14% Omeprazol C_{min} nicht durchgeführt Omeprazol C_{max} ↓ 14% Rilpivirin AUC ↓ 40% Rilpivirin C_{min} ↓ 33% Rilpivirin C_{max} ↓ 40% (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	EDURANT darf nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führt.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
H_2-Rezeptor-Antagonisten		
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 12 Stunden vor Rilpivirin-Einnahme	Rilpivirin AUC ↓ 9% Rilpivirin C_{min} nicht durchgeführt Rilpivirin C_{max} ↔	Die Kombination von EDURANT und H_2-Rezeptor-Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Nur H_2-Rezeptor-Antagonisten, die einmal täglich gegeben werden können, sollten angewendet werden. Es soll ein festes Dosierungsschema eingehalten werden, bei dem der H_2-Rezeptor-Antagonist mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach EDURANT eingenommen wird.
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 2 Stunden vor Rilpivirin-Einnahme	Rilpivirin AUC ↓ 76% Rilpivirin C_{min} nicht durchgeführt Rilpivirin C_{max} ↓ 85% (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 4 Stunden nach Rilpivirin-Einnahme	Rilpivirin AUC ↑ 13% Rilpivirin C_{min} nicht durchgeführt Rilpivirin C_{max} ↑ 21%	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nicht untersucht. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
Antazida		
Antazida (z.B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat)	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	Die Kombination von EDURANT und Antazida sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach EDURANT eingenommen werden.
Narkotika		
Methadon* 60 – 100 mg einmal täglich, individuell angepasste Dosis	R(-) Methadon AUC ↓ 16% R(-) Methadon C_{min} ↓ 22% R(-) Methadon C_{max} ↓ 14% Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C_{min} ↔* Rilpivirin C_{max} ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und EDURANT sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es wird jedoch eine ärztliche Überwachung empfohlen, da die Methadon-Erhaltungstherapie bei einigen Patienten angepasst werden muss.
Antiarrhythmika		
Digoxin	Digoxin AUC ↔ Digoxin C_{min} nicht durchgeführt Digoxin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Antikoagulantien		
Dabigatranetexilat	Nicht untersucht. Ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen von Dabigatran kann nicht ausgeschlossen werden. (Inhibition von intestinalem P-gp)	Die Kombination von EDURANT und Dabigatranetexilat sollte mit Vorsicht angewendet werden.
Antidiabetika		
Metformin* 850-mg-Einzeldosis	Metformin AUC ↔ Metformin C_{min} nicht durchgeführt Metformin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pflanzliche Produkte		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	EDURANT darf nicht in Kombination mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führen kann.
Analgetika		
Paracetamol*# 500-mg-Einzeldosis	Paracetamol AUC ↔ Paracetamol C_{min} nicht durchgeführt Paracetamol C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↑ 26% Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einmal täglich Norethisteron* 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↔ Ethinylestradiol C_{min} ↔ Ethinylestradiol C_{max} ↑ 17% Norethisteron AUC ↔ Norethisteron C_{min} ↔ Norethisteron C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C_{min} ↔* Rilpivirin C_{max} ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin*# 40 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↔ Atorvastatin C_{min} ↓ 15% Atorvastatin C_{max} ↑ 35% Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↓ 9%	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Phosphodiesterase-Typ-5-(PDE-5-)Hemmer		
Sildenafil*# 50-mg-Einzeldosis	Sildenafil AUC ↔ Sildenafil C_{min} nicht durchgeführt Sildenafil C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C_{min} ↔ Rilpivirin C_{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil	Nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

* Die Wechselwirkung zwischen EDURANT und dem Arzneimittel wurde in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Wechselwirkungen sind zu erwarten.

\# Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis für EDURANT durchgeführt, wobei die maximale Wirkung auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel untersucht wurde. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis von 25 mg EDURANT einmal täglich.

† Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis für EDURANT

durchgeführt.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Möglichkeit einer pharmakodynamischen Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und Arzneimitteln, die das QTc-Intervall im EKG verlängern, vor. In einer Studie mit gesunden Studienteilnehmern verlängerten supratherapeutische Dosen von Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) das QTc-Intervall im EKG (siehe Abschnitt 5.1). EDURANT sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von EDURANT bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3) und eine nur geringe Plazentagängigkeit. Es ist nicht bekannt, ob eine plazentare Übertragung von EDURANT bei Schwangeren auftritt. Es zeigte sich keine Teratogenität von Rilpivirin bei Ratten und Kaninchen.

EDURANT sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist dringend erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin in die Muttermilch übergeht. EDURANT geht in die Milch von Ratten über. Sowohl wegen der Möglichkeit einer HIV-Übertragung als auch der Möglichkeit unerwünschter Wirkungen bei gestillten Kindern, sollten Mütter dazu angehalten werden, nicht zu stillen, wenn sie EDURANT einnehmen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Rilpivirin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

EDURANT hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von EDURANT auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei einigen Patienten, die EDURANT einnahmen, wurde über Erschöpfung (Fatigue), Schwindel und Somnolenz berichtet. Dies sollte beachtet werden, wenn bei einem Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beurteilt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Sicherheit basiert auf den gepoolten 96-Wochen-Daten von 1.368 Patienten aus den kontrollierten Phase-III-Studien TMC278-C209 (ECHO) und TMC278-C215 (THRIVE) mit antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten, erwachsenen Patienten, von denen 686 EDURANT (25 mg einmal täglich) erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Die mediane Expositionsdauer der Patienten im EDURANT-Arm betrug 104,3 Wochen und im Efavirenz-Arm 104,1 Wochen. Die meisten Nebenwirkungen traten in den ersten 48 Wochen der Behandlung auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei mit EDURANT behandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Ausgewählte behandlungsbedingte klinische Laborwert-Anomalien (Schweregrad 3 oder Schweregrad 4), die als Nebenwirkungen bewertet wurden, sind in einer Fußnote unter Tabelle 2 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeiten aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10) und gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die UAW nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten, HIV-1-infizierten und mit EDURANT behandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden (gepoolte Daten aus der 96-Wochen-Analyse der Phase-III ECHO- und THRIVE-Studien) N=686

Systemorganklasse (SOC)	***Häufigkeitskategorie***	***Nebenwirkungen (EDURANT + BR)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	verminderte Zahl der weißen Blutkörperchen#, vermindertes Hämoglobin#, verminderte Thrombozytenzahl#
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich	Immunreaktivierungssyndrom
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr häufig	erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern)#, erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern)#
	häufig	verminderter Appetit, erhöhte Triglyceride (nüch-

		tern)[#]
Psychiatrische Erkrankungen	sehr häufig	Schlaflosigkeit*
	häufig	abnorme Träume, Depressionen*, Schlafstörungen, depressive Verstimmung
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen*
	häufig	Schwindel, Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Übelkeit, erhöhte Pankreasamylase[#]
	häufig	Bauchschmerzen, Erbrechen, erhöhte Lipase[#], bdominelle Beschwerden, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr häufig	erhöhte Transaminasen[#]
	häufig	erhöhtes Bilirubin[#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	Hautausschlag*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Erschöpfung (Fatigue)

BR = Basisregime
N = Anzahl der Patienten
* In den kontrollierten Phase-III-Studien ECHO und THRIVE waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (≥ 2%), die mindestens von mittlerer Intensität waren, Depressionen (3,5%), Schlaflosigkeit (2,9%), Kopfschmerzen (2,6%) und Hautausschlag (2,2%).
[#] Ausgewählte behandlungsbedingte, als Nebenwirkung bewertete klinische Laborwert-Anomalien (Schweregrad 3 oder 4), die bei mit EDURANT behandelten Patienten in den gepoolten Daten der ECHO- und THRIVE-Studien berichtet wurden, waren erhöhte Pankreasamylase (2,9%), erhöhte AST (2,0%), erhöhte ALT (1,5%), verminderte Zahl der weißen Blutkörperchen (1,0%), erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern, 0,7%), erhöhtes Bilirubin (0,6%), erhöhte Lipase (0,4%), erhöhte Triglyceride (nüchtern, 0,3%), vermindertes Hämoglobin (0,1%), verminderte Thrombozytenzahl (0,1%) und erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern, 0,1%).

Zusätzliche Nebenwirkungen wurden bei erwachsenen Patienten weder in den Phase-III-Studien ECHO und THRIVE zwischen Woche 48 und Woche 96 noch in der Phase-IIb-Studie TMC278-C204 nach 240 Wochen ermittelt.

Laborwert-Anomalien

Im EDURANT-Arm der 96-Wochen-Analyse der Phase-III-Studien ECHO und THRIVE betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beim Gesamtcholesterin (nüchtern) 5 mg/dl, beim HDL-Cholesterin (nüchtern) 4 mg/dl, beim LDL-Cholesterin (nüchtern) 1 mg/dl und bei den Triglyceriden (nüchtern) -7 mg/dl.

In den gepoolten Phase-III-Studien ECHO und THRIVE erhöhte sich das Serumkreatinin geringfügig während der 96 Wochen der Behandlung mit EDURANT. Der Großteil dieser Erhöhung trat während der ersten vier Wochen der Behandlung auf, wobei insgesamt eine mittlere Veränderung von 0,1 mg/dl (Bereich: -0,3 mg/dl bis 0,6 mg/dl) beobachtet wurde. Bei Patienten, die mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung in die Studien aufgenommen wurden, war die Erhöhung des Serumkreatinins vergleichbar mit der, die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurde. Diese Veränderungen werden als nicht klinisch relevant erachtet, da sie keine Änderung der glomerulären Filtrationsrate widerspiegeln und kein Patient wegen einer Erhöhung des Serumkreatinins die Behandlung abbrach. Die Erhöhungen des Kreatinins waren unter den Basis-N(t)RTIs vergleichbar.

In den gepoolten Phase-III-Studien ECHO und THRIVE betrug in Woche 96 die mittlere Gesamtveränderung des basalen Cortisols gegenüber dem Ausgangswert im EDURANT-Arm -19,1 nmol/l (-30,85; -7,37) und im Efavirenz-Arm -0,6 nmol/l (-13,29; 12,17). In Woche 96 war die mittlere Veränderung der ACTH-stimulierten Cortisolspiegel gegenüber dem Ausgangswert in der EDURANT-Gruppe niedriger (+18,4 ± 8,36 nmol/l) als in der Efavirenz-Gruppe (+54,1 ± 7,24 nmol/l). In Woche 96 lagen die Mittelwerte für basale Cortisol- und ACTH-stimulierte Cortisolwerte innerhalb der normalen Spannbreite. Diese Änderungen der adrenalen Sicherheitsparameter waren klinisch nicht relevant. Es gab bei Erwachsenen keine klinischen Signale oder Symptome, die auf eine adrenale oder gonadale Dysfunktion hindeuteten.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Lipodystrophie

Eine CART wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-infizierten Patienten in

Verbindung gebracht, einschließlich des Verlusts von subkutanem Fettgewebe in peripheren Körperpartien und im Gesicht, vermehrter intraabdomineller und viszeraler Fetteinlagerung, Brustvergrößerung und Bildung eines dorsozervikalen Fettpolsters („Stiernacken“) (siehe Abschnitt 4.4).

Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerwiegender Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entstehen. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (12 bis unter 18 Jahren)

Die Sicherheitsbeurteilung beruht auf der Woche-48-Analyse der einarmigen offenen Phase-II-Studie TMC278-C213; hierbei erhielten 36 antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte jugendliche Patienten, die mindestens 32 kg wogen, EDURANT (25 mg einmal täglich) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 5.1). Die Patienten nahmen die Arzneimittel im Median 63,5 Wochen lang ein. Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Erwachsenen wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert.

Die meisten Nebenwirkungen waren Schweregrad 1 oder 2. Die häufigsten Nebenwirkungen (alle Schweregrade, größer als oder gleich 10%) waren Kopfschmerzen (19,4%), Depression (19,4%), Somnolenz (13,9%) und Übelkeit (11,1%). Es wurden keine Schweregrad 3-4 Laborwertanomalien für AST/ALT oder Schweregrad 3-4 Nebenwirkungen einer erhöhten Transaminase berichtet.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EDURANT bei Kindern <12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Sonstige spezielle Patientengruppen

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virusinfektion, die EDURANT erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die EDURANT erhielten und nicht koinfiziert waren. Dies wurde ebenfalls im Efavirenz-Arm beobachtet. Die pharmakokinetische Exposition von Rilpivirin bei koinfizierten Patienten war mit der von Patienten ohne Koinfektion vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit EDURANT. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen mit EDURANT beim Menschen vor. Die Behandlung einer Überdosierung mit EDURANT besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und des EKGs (QT-Intervall) sowie der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten. Es kann Aktivkohle gegeben werden, um die Entfernung des nicht resorbierten Wirkstoffes zu unterstützen. Da Rilpivirin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, NNRTI (Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase). ATC-Code: J05AG05.

Wirkmechanismus

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-NNRTI von HIV-1. Die Wirkung von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung von HIV-1-Reverse-Transkriptase vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α, β und γ.

Antivirale Aktivität in vitro

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen EC_{50}-Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Obwohl Rilpivirin in vitro eine begrenzte Wirkung gegen HIV-2 mit EC_{50}-Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM (920 bis 3.970 ng/ml) zeigte, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit EDURANT aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen.

Des Weiteren hat Rilpivirin in vitro eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit EC_{50}-Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und Gruppe O mit EC_{50}-Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM (1,06 bis 3,10 ng/ml) gezeigt.

Resistenz

In Zellkultur

Ausgehend von HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Subtyps sowie von NNRTI-

resistenten HIV-1 wurden in Zellkultur Rilpivirin-resistente Stämme selektiert. Die am häufigsten beobachteten Resistenz-assoziierten Mutationen, die sich entwickelten, umfassen: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I.
Die Resistenz gegenüber Rilpivirin wurde als eine Veränderung (Fold-Change, FC) des EC_{50}-Wertes über dem biologischen Cut-off (BCO) des Assays bestimmt.

Bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten

Für die Resistenzanalyse wurde eine breitere Definition des virologischen Versagens genutzt als in den primären Wirksamkeitsananlysen. In der gepoolten Woche-48-Resistenzanalyse der Phase-III-Studien lagen für 62 von insgesamt 72 Fällen mit virologischem Versagen im EDURANT-Arm Resistenzdaten vom Beginn der Studie und vom Zeitpunkt des Versagens vor. In dieser Analyse waren die mit einer NNRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (RAMs), die sich bei mindestens 2 virologischen Versagen mit Rilpivirin entwickelten: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y und F227C. Das Vorliegen der Substitutionen V90I und V189I zu Studienbeginn beeinflusste das Ansprechen in den Studien nicht. Die E138K-Substitution trat am häufigsten während der Rilpivirin-Behandlung auf, häufig in Kombination mit der M184I-Substitution. In der 48-Wochen-Analyse hatten 31 von 62 virologischen Versagen unter Rilpivirin sowohl NNRTI- als auch NRTI-RAMs; 17 von diesen 31 hatten die Kombination E138K und M184I. Die häufigsten Mutationen waren in der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analyse die gleichen.
In der gepoolten 96-Wochen-Resistenzanalyse wurden in den zweiten 48 Wochen niedrigere Raten von virologischem Versagen beobachtet als in den ersten 48 Behandlungswochen. Zwischen der Woche-48-Analyse und der Woche-96-Analyse traten im EDURANT- und Efavirenz-Arm zusätzlich 24 (3,5%) bzw. 14 (2,1%) virologische Versagen auf. 9 von 24 bzw. 4 von 14 Patienten mit einem virologischen Versagen hatten eine Ausgangsviruslast von <100.000 Kopien/ml.
Berücksichtigt man alle verfügbaren In-vitro- und In-vivo-Daten von nicht vorbehandelten Patienten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Therapiebeginn vorliegen, die Wirksamkeit von Rilpivirin beeinflussen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I und M230L. Diese Rilpivirinresistenz-assoziierten Mutationen sollten bei der Anwendung von EDURANT bei nicht vorbehandelten Patienten nur richtungsweisend sein. Diese Rilpivirinresistenz-assoziierten Mutationen wurden aus In-vivo-Daten abgeleitet, die sich nur auf nicht vorbehandelte Patienten bezogen und können deshalb nicht hinzugezogen werden, um die Wirksamkeit von Rilpivirin bei Patienten vorherzusagen, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat.
Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse eines Resistenztests ausgerichtet werden.

Kreuzresistenz

Viren mit zielgerichteten NNRTI-Mutationen

Bei einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit einer Resistenz-assoziierten Mutation an den mit einer NNRTI-Resistenz assoziierten RT-Positionen, einschließlich den am häufigsten gefundenen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin eine antivirale Wirkung gegen 64 Stämme (96%). Die einzigen mit einem Verlust der Empfindlichkeit gegen Rilpivirin verbundenen Resistenz-assoziierten Mutationen waren. K101P, Y181I und Y181V. Die K103N-Substitution allein führte nicht zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin.

Rekombinante klinische Isolate

Rilpivirin behielt seine Empfindlichkeit (FC ≤BCO) gegenüber 62% der 4.786 rekombinanten klinischen HIV-1-Isolate mit einer Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei.

Nicht vorbehandelte, mit HIV-1-infizierte erwachsene Patienten

In der gepoolten 96-Wochen-Resistenzanalyse der Phase-III-Studien (ECHO und THRIVE) zeigten 42 der 86 Patienten mit virologischem Versagen unter EDURANT eine behandlungsbedingte Resistenz gegen Rilpivirin (Genotyp-Analyse). Bei diesen Patienten wurden folgende phänotypische Kreuzresistenzen gegen andere NNRTIs beobachtet: gegen Etravirin 30/42, gegen Efavirenz 16/42 und gegen Nevirapin 16/42. Von den Patienten mit einer Ausgansviruslast von ≤100.000 Kopien/ml zeigten 9 von 27 Patienten mit virologischem Versagen unter EDURANT eine behandlungsbedingte Resistenz gegen Rilpivirin (Genotyp-Analyse) mit der folgenden Häufigkeit phänotypischer Kreuzresistenz: Etravirin 4/9, Efavirenz 3/9 und Nevirapin 1/9.

Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm

Die Wirkung von EDURANT in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich auf das QTcF-Intervall wurde in einer randomisierten, placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) kontrollierten Crossover-Studie an 60 gesunden Erwachsenen mit 13 Messungen über 24 Stunden im Steady-state untersucht. EDURANT ist bei der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert.
Bei der Untersuchung supratherapeutischer EDURANT-Dosen von 75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich an gesunden Erwachsenen betrugen die mittleren maximalen, bezüglich der Zeiten abgeglichenen (obere Konfidenzgrenze von 95%) Differenzen zum Placebo beim QTcF-Intervall nach Adjustierung der Ausgangswerte 10,7 (15,3) bzw. 23,3 (28,4) ms. Eine Steady-state-Gabe von einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg EDURANT führte zu einer mittleren C_{max}, die um das 2,6- bzw. 6,7-Fache höher lag, als

die mittlere Steady-state-C_{max}, die bei der empfohlenen Dosis von einmal täglich 25 mg EDURANT beobachtet wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht vorbehandelte, mit HIV-1 infizierte erwachsene Patienten

Die Evidenz für die Wirksamkeit von EDURANT basiert auf den 96-Wochen-Daten der beiden randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien TMC278-C209 (ECHO) und TMC278-C215 (THRIVE). Die Studien waren, abgesehen vom Basisregime (BR), vom Design her identisch. In der 96-Wochen-Wirksamkeitsanalyse wurde die virologische Ansprechrate [bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)] bei Patienten, die einmal täglich 25 mg EDURANT zusätzlich zu einem BR erhielten, im Vergleich zu Patienten, die einmal täglich 600 mg Efavirenz zusätzlich zu einem BR erhielten, ausgewertet. In beiden Studien wurde eine ähnliche Wirksamkeit von EDURANT beobachtet, womit die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Efavirenz nachgewiesen wurde.

Es wurden antiretroviral nicht vorbehandelte, mit HIV-1 infizierte Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA ≥5.000 Kopien/ml eingeschlossen und auf Empfindlichkeit gegenüber N(t)RTIs und auf Abwesenheit spezifischer mit NNRTI-Resistenz-assoziierter Mutationen gescreent. In der ECHO-Studie war das BR auf die N(t)RTIs Tenofovirdisoproxilfumarat plus Emtricitabin beschränkt. In der THRIVE-Studie bestand das BR aus zwei vom Prüfarzt gewählten N(t)RTIs:

Tenofovirdisoproxilfumarat plus Emtricitabin oder Zidovudin plus Lamivudin oder Abacavir plus Lamivudin. In der ECHO-Studie wurde die Randomisierung basierend auf der Viruslast beim Screening stratifiziert. In der THRIVE-Studie wurde die Randomisierung basierend auf der Viruslast beim Screening und dem N(t)RTI-BR stratifiziert.

In diese Analyse gingen 690 Patienten aus der ECHO- und 678 Patienten aus der THRIVE-Studie ein, die 96 Behandlungswochen abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten.

In der gepoolten Analyse der ECHO- und THRIVE-Studien wurden die Ausgangs-Merkmale zwischen dem EDURANT-Arm und dem Efavirenz-Arm abgeglichen. Tabelle 3 zeigt ausgewählte demografische und Ausgangs-Krankheitsmerkmale der Patienten im EDURANT- und im Efavirenz-Arm.

Tabelle 3: Ausgangs-Krankheitsmerkmale der antiretroviral nicht vorbehandelten, mit HIV-1-infizierten, erwachsenen Teilnehmern aus den ECHO- und THRIVE-Studien (gepoolte Analyse)

	Gepoolte Daten aus den ECHO- und THRIVE-Studien	
	EDURANT + BR N=686	***Efavirenz + BR N=682***
Ausgangs-Krankheitsmerkmale		
Mediane Ausgangs-Plasma-HIV-1-RNA (Bereich), log_{10} Kopien/ml	5,0 (2 – 7)	5,0 (3 – 7)
Mediane Ausgangs-CD4+-Zellzahl (Bereich), x 10^6 Zellen/l	249 (1 – 888)	260 (1 – 1.137)
Prozentualer Anteil der Patienten mit Hepatitis-B- oder C-Virus-Koinfektion	7,3%	9,5%
Prozentualer Anteil der Patienten mit folgendem Basisregime: Tenofovirdisoproxilfumarat plus Emtricitabin Zidovudin plus Lamivudin Abacavir plus Lamivudin	 80,2% 14,7% 5,1%	 80,1% 15,1% 4,8%
BR = Basisregime		

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse nach 48 und 96 Wochen für Patienten, die mit EDURANT und Patienten, die mit Efavirenz behandelt wurden, aus den gepoolten Daten der ECHO-und THRIVE-Studien. In Woche 96 war die Ansprechrate (bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast von <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) zwischen dem EDURANT-Arm und dem Efavirenz-Arm vergleichbar. In Woche 96 war das Auftreten von virologischem Versagen im EDURANT-Arm höher als im Efavirenz-Arm; jedoch traten die meisten Fälle von virologischem Versagen während der ersten 48 Wochen der Behandlung auf. In Woche 96 war die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen im Efavirenz-Arm höher als im EDURANT-Arm. Die meisten Abbrüche traten während der ersten 48 Wochen der Behandlung auf.

Tabelle 4: Virologisches Ansprechen in den ECHO- und THRIVE-Studien (gepoolte Daten aus den 48-Wochen-(primär) und 96-Wochen-Analysen; ITT-TLOVR*))

Tabelle 4: Virologisches Ansprechen von erwachsenen Teilnehmern in den ECHO- und THRIVE-Studien
(gepoolte Daten aus den 48-Wochen- (primär) und 96-Wochen-Analysen; ITT-TLOVR*)

	Ansprechen in der 48-Wochen-Analyse			***Ansprechen in der 96-Wochen-Analyse***		
	EDURANT + BR	***Efavirenz + BR***	***Beobachteter Unterschied***	***EDURANT + BR***	***Efavirenz + BR***	***Beobachteter Unterschied***

	N=686	***N=682***	***(95% KI)±***	***N=686***	***N=682***	***(95% KI)±***
Ansprechen (bestätigte < 50 HIV-1-RNA-Kopien/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)
Fehlendes Ansprechen						
Virologisches Versagen†						
Insgesamt	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	k. A	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	k. A
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	k. A	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	k. A
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	k. A	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	k. A
Tod	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	k. A	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	k. A
Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	k. A	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	k. A
Therapieabbruch nicht aufgrund eines UE¶	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	k. A	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	k. A
Ansprechen nach Subkategorie						
Nach NRTI-Basisregime						
Tenofovir/ Emtricitabin	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
Zidovudin/ Lamivudin	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
Abacavir/ Lamivudin	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
Nach Ausgangsviruslast (Kopien/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)
Nach Ausgangs-CD4+-Zellzahl (x 10^6 Zellen/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4, 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

N = Anzahl der Patienten pro Behandlungsgruppe; k. A. = keine Angabe

* Intention-To-Treat, Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens

± basierend auf einer normalen Näherung

§ Patienten mit virologischem Ansprechen (zwei aufeinanderfolgende Viruslastmessungen von < 50 Kopien/ml) das bis einschließlich Woche 48/96 anhielt.

\# Vorhergesagte Differenz der Ansprechraten (95% KI) für die Woche-48-Analyse: 1,6% (-2,2%; 5,3%) und für die Woche-96-Analyse: -0,4% (-4,6%; 3,8%); beide p-Werte < 0,0001 (Nichtunterlegenheit in einem Bereich von 12%) aus einem logistischen Regressionsmodell, einschließlich Stratifizierungsfaktoren und Studie.

† Virologisches Versagen in gepoolter Wirksamkeitsanalyse: Schließt Patienten ein, die Rebounder waren (bestätigte Viruslast ≥ 50 Kopien/ml nachdem sie Responder waren) oder die nie supprimiert waren (keine bestätigte Viruslast < 50 Kopien/ml, entweder andauernd oder die aufgrund mangelnder oder verloren gegangener Wirksamkeit abgebrochen haben).

¶ z. B. für das Follow-up nicht auffindbar, mangelnde Therapietreue, Widerruf der Einwilligung.

In Woche 96 betrug die mittlere Veränderung der CD4+-Zellzahl im Vergleich zum Studienbeginn in der ge-

poolten Analyse der ECHO- und THRIVE-Studien +228 x 10^6 Zellen/l im EDURANT-Arm und +219 x 10^6 Zellen/l im Efavirenz-Arm [geschätzte Behandlungsdifferenz (95% KI): 11,3 (-6,8; 29,4)].
Die gepoolte Resistenzanalyse der Woche 96 inklusive der Resistenzergebnisse für Patienten mit einem durch das Protokoll definierten virologischen Versagen und die gepaarten Genotypen (Ausgangswert und Versagen) sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Resistenzergebnisse nach verwendetem NRTI-Basisregime (gepoolten Daten der ECHO- und THRIVE-Studien in der Woche-96-Resistenzanalyse)

	Tenofovir/ Emtricitabin	***Zidovudin/ Lamivudin***	***Abacavir/ Lamivudin***	***Alle****
EDURANT-behandelt				
Resistenz# gegen Emtricitabin/Lamivudin % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistenz gegen Rilpivirin % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Efavirenz-behandelt				
Resistenz gegen Emtricitabin/Lamivudin % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistenz gegen Efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Die Anzahl der Patienten mit einem virologischen Versagen und die gepaarten Genotypen (Ausgangswert und Versagen) betrug 71, 11 und 4 für EDURANT und 30, 10 und 2 für Efavirenz bzw. die Tenofovir/Emtricitabin-, Zidovudin/Lamivudin- und Abacavir/Lamivudin-Regimes.

\# Resistenz war definiert als die Entstehung jeglicher resistenzassoziierter Mutation beim Versagen.

Bei den Patienten, bei denen die Therapie mit EDURANT versagt hat und die eine Resistenz gegen EDURANT entwickelt haben, wurde gewöhnlich eine Kreuzresistenz gegen andere NNRTIs (Etravirin, Efavirenz, Nevirapin) beobachtet.
Die Studie TMC278-C204 war eine randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-IIb-Studie mit HIV-1-infizierten, nicht antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten. Die Studie bestand aus 2 Teilen: einem ersten partiell verblindeten Dosisfindungsteil (EDURANT-Dosen verblindet) über 96 Wochen, gefolgt von einem offenen Langzeitteil. Nachdem die Dosis für die Phase-III-Studien festgelegt worden war, wurden im offenen Teil der Studie alle Patienten, die ursprünglich zu einer der drei Dosierungen von EDURANT randomisiert wurden, zusätzlich zu einem BR mit 25 mg EDURANT einmal täglich behandelt. Die Patienten im Kontrollarm erhielten in beiden Teilen der Studie zusätzlich zum BR 600 mg Efavirenz einmal täglich. Das BR bestand aus 2 vom Prüfarzt ausgewählten N(t)RTIs: Zidovudin plus Lamivudin oder Tenofovirdisoproxilfumarat plus Emtricitabin.
In die Studie TMC278-C204 wurden 368 HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte erwachsene Patienten aufgenommen, die eine HIV-1-RNA von ≥5.000 -Kopien/ml im Plasma aufwiesen, zuvor ≤2 Wochen lang mit einem N(t)RTI oder einem Protease-Inhibitor behandelt worden waren, vorher keine NNRTIs angewendet hatten und auf eine Empfindlichkeit gegenüber N(t)RTI und das Fehlen spezifischer NNRTI-Resistenz-assoziierter Mutationen gescreent waren.
Nach 96 Wochen betrug der Anteil der Patienten mit <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, die 25 mg EDURANT erhielten (N=93) 76% im Vergleich zu 71% der Patienten (N=89), die Efavirenz erhielten.
Bei den Patienten, die 25 mg EDURANT erhielten, stieg die CD4+-Zellzahl vom Ausgangswert aus im Mittel um 146 x 10^6 Zellen/l und bei den Patienten, die Efavirenz erhielten, um 160 x 10^6 Zellen/l.
74% der Patienten, die EDURANT erhielten und die nach 96 Wochen auf die Behandlung angesprochen hatten, hatten auch nach 240 Wochen noch eine nicht nachweisbare Viruslast (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) im Vergleich zu 81% der Patienten, die Efavirenz erhielten. In den Analysen der Woche 240 wurden keine Sicherheitsbedenken identifiziert.

Kinder und Jugendliche

In der einarmigen offenen Phase-II-Studie TMC278-C213 wurde bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten, die mindestens 32 kg wogen, die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von EDURANT 25 mg einmal täglich in Kombination mit einem vom Prüfarzt ausgewählten BR, das zwei NRTIs enthielt, untersucht. Die Analyse schloss 36 Patienten ein, die mindestens 48 Wochen lang behandelt wurden oder vorher abgebrochen hatten.
Die 36 Studienteilnehmer waren im Median 14,5 Jahre alt (Bereich: 12 bis 17 Jahre) und waren zu 55,6% weiblich, 88,9% Schwarze und 11,1% Asiaten. Der mediane Ausgangswert der Plasma-HIV-1- RNA betrug 4,8 $\log_{10}$ Kopien pro ml, der mediane Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug 414 x 10^6 Zellen/l (Bereich: 25 bis 983 x 10^6 Zellen/l).
Der Anteil der Studienteilnehmer mit einer HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 (TLOVR) betrug 72,2% (26/36). Der Anteil der Responder war bei den Personen mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml höher (78,6%, 22/28) als bei denjenigen mit einer Ausgangsviruslast von > 100.000 Kopien/ml (50,0%, 4/8). Der Anteil von virologischem Versagen betrug 22,2% (8/36). Der Anteil des virologischen Versagens war bei Personen mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml niedriger (17,9%, 5/28) als bei denjenigen mit einer Ausgangsviruslast von > 100.000 Kopien/ml (37,5%, 3/8). Bei 62,5% (5/8) der Teilnehmer mit virologischem Versagen wurde eine Rilpivirinresistenz beobachtet. Bei 4 dieser 5 Teilnehmer wurde ebenfalls eine NRTI-Resistenz beobachtet. Ein Teilnehmer brach die Studie aufgrund einer Neben-

wirkung und einer aufgrund eines Ereignisses, das keine Nebenwirkung oder virologisches Versagen war, ab. In Woche 48 war die CD4+-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert im Mittel um 201,2 x 10^6 Zellen/l gestiegen.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EDURANT eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rilpivirin wurden an gesunden erwachsenen Studienteilnehmern sowie an antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten ab 12 Jahren untersucht. Die Rilpivirin-Exposition war im Allgemeinen bei den HIV-1-infizierten Patienten niedriger als bei den gesunden Studienteilnehmern.

Resorption

Im Allgemeinen wird die maximale Plasmakonzentration von Rilpivirin nach oraler Verabreichung innerhalb von 4-5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarbeit von EDURANT ist nicht bekannt.

Einfluss von Nahrung auf die Resorption

Bei Einnahme von EDURANT im Nüchternzustand, war die Verfügbarkeit von Rilpivirin im Vergleich zur Einnahme mit einer Mahlzeit mit normalem Kaloriengehalt (533 kcal) oder einer fetthaltigen, kalorienreichen Mahlzeit (928 kcal) etwa 40% niedriger. Wenn EDURANT nur mit einem proteinreichen, nahrhaften Getränk eingenommen wurde, waren die Verfügbarkeiten 50% niedriger als bei Einnahme mit einer Mahlzeit. EDURANT muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu erzielen. Die Einnahme von EDURANT im Nüchternzustand oder nur mit einem nahrhaften Getränk kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, was potentiell zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von EDURANT führen könnte (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Rilpivirin wird in vitro zu etwa 99,7% an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Die Verteilung von Rilpivirin in andere Kompartimente als das Plasma (z.B. zerebrospinale Flüssigkeit, Genitaltraktsekretionen) wurde beim Menschen nicht untersucht.

Biotransformation

In-vitro-Experimente weisen darauf hin, dass Rilpivirin hauptsächlich einer oxidativen Metabolisierung durch das Cytochrom-P450 (CYP) 3A-System unterliegt.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Rilpivirin beträgt ca. 45 Stunden. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von ^{14}C-Rilpivirin konnten durchschnittlich 85% der Radioaktivität in den Faeces und 6,1% im Urin gefunden werden. In den Faeces lag der Anteil des unveränderten Rilpivirin bei durchschnittlich 25% der verabreichten Dosis. Nur Spuren von unverändertem Rilpivirin (< 1% der Dosis) wurden im Urin festgestellt.

Zusätzliche Informationen über spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten jugendlichen Studienteilnehmern, die EDURANT 25 mg einmal täglich erhielten, war mit der von antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen, die EDURANT 25 mg einmal täglich erhielten, vergleichbar. Vergleichbar mit den Beobachtungen bei Erwachsenen, gab es in Studie C213 bei den Jugendlichen keinen Einfluss des Körpergewichts (33 bis 93 kg) auf die Pharmakokinetik von Rilpivirin.
Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren wird derzeit untersucht. Aufgrund unzureichender Daten können keine Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Eine populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten zeigte keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rilpivirin in dem untersuchten Altersbereich (18 bis 78 Jahre). Nur drei Patienten waren 65 Jahre oder älter. Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung von EDURANT nicht erforderlich. EDURANT ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Es wurden bei Rilpivirin keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet.

Ethnische Zugehörigkeit

Eine populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik von Rilpivirin bei HIV-Patienten ergab, dass die ethnische Zugehörigkeit keine relevanten Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin hat.

Leberfunktionsstörung

Rilpivirin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie, in der 8 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) mit 8 passenden Kontrollen und 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) mit 8 passenden Kontrollen verglichen wurden, war die Verfügbarkeit von Rilpivirin bei mehrfacher Gabe bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung 47%

und bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung 5% höher. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei mäßiger Leberfunktionsstörung die pharmakologisch aktive, ungebundene Rilpivirin-Exposition signifikant erhöht ist.
Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen, es wird jedoch zur Vorsicht geraten. EDURANT wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht. Deshalb wird EDURANT für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion

Eine populationsspezifische pharmakokinetische Analyse ergab, dass eine Koinfektion mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus keine klinisch relevante Wirkung auf die Verfügbarkeit von Rilpivirin hat.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die Ausscheidung von Rilpivirin über die Nieren ist vernachlässigbar. Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte EDURANT mit Vorsicht angewendet werden, da die Plasmakonzentrationen aufgrund der veränderten Resorption, Verteilung und/oder Metabolisierung des Wirkstoffes, die sich aus der Nierendysfunktion ergeben, erhöht sein können. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von EDURANT mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Da Rilpivirin in hohem Maße proteingebunden vorliegt, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse erheblich eliminiert wird (siehe Abschnitte 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei Mehrfachgabe

Bei Nagern wurde Lebertoxizität beobachtet, die mit einer Induktion von Leberenzymen verbunden war. Bei Hunden wurden Cholestase-ähnliche Effekte beobachtet.

Reproduktionstoxikologische Studien

Tierexperimentelle Studien haben keine Hinweise auf relevante embryonale oder fetale Toxizität oder eine Wirkung auf die Fortpflanzungsfunktion ergeben. Es zeigte sich keine Teratogenität von Rilpivirin bei Ratten und Kaninchen. Die Expositionen mit den embryo-fetalen No-Observed-Adverse-Effect-Levels (NOAEL) bei Ratten und Kaninchen waren 15- bzw. 70-fach höher als die Exposition bei Menschen bei der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich.

Karzinogenität und Mutagenität

Das karzinogene Potential von Rilpivirin wurde mittels oraler Verabreichung über Sonden an Mäuse und Ratten von bis zu 104 Wochen untersucht. Bei den niedrigsten in den Karzinogenitätsstudien getesteten Dosen betrugen die systemischen Expositionen von Rilpivirin (auf Grundlage der AUC) bezogen auf die beim Menschen beobachtete Exposition mit der empfohlenen Dosis (25 mg einmal täglich) das 21-Fache (Mäuse) und 3-Fache (Ratten). Bei Ratten kam es nicht zu behandlungsbedingten Neoplasien. Bei Mäusen induzierte Rilpivirin hepatozelluläre Neoplasien sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen. Die beobachteten hepatozellulären Befunde bei Mäusen könnten nagerspezifisch sein.
Rilpivirin war negativ im In-vitro-Ames-Reverse-Mutations-Test und im In-vitro-Maus-Lymphom- Klastogenitätstest sowohl mit als auch ohne Zugabe eines Stoffwechselaktivierungssystems. Rilpivirin induzierte in vivo im Mikronukleustest bei Mäusen keine Chromosomenschädigung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Povidon K30
Polysorbat 20
Mikrokristalline Cellulose
Siliciumdioxid-beschichtet
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose 2910 6 mPa s
Titandioxid E171
Macrogol 3000
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

75-ml-Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindersicherem Verschluss aus Polypropylen (PP) und induktionsversiegelter Folie. Jeder Karton enthält eine Flasche mit 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/11/736/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. November 2011

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.