

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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 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 wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg ohne bekannte Resistenz-assoziierte Mutationen gegenüber Arzneimitteln der Klasse der Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und einer Viruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Anwendung von EDURANT soll 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

Die empfohlene Dosierung von EDURANT bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg ist **eine** 25 mg Filmtablette einmal täglich. EDURANT **muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden** (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*

EDURANT ist auch als 2,5-mg-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg und unter 25 kg erhältlich. Die empfohlene Dosierung von EDURANT bei diesen pädiatrischen Patienten richtet sich nach dem Körpergewicht. Es wurde ein Unterschied in der Bioverfügbarkeit von 1 x 25-mg-Filmtablette und 10 x 2,5-mg-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen festgestellt, daher sind sie nicht austauschbar.

### *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 das Arzneimittel 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 des Arzneimittels erbricht, soll eine weitere EDURANT-Tablette mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn ein Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels 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.

#### *Nierenfunktionsstörung*

EDURANT wurde hauptsächlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion untersucht. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Rilpivirin erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Rilpivirin mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Rilpivirin 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 Rilpivirin führte zu einer frühzeitigen leichten Erhöhung der mittleren Serumkreatinininspiegel, die im weiteren Verlauf stabil blieb und nicht als klinisch relevant angesehen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

#### *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).

#### *Kinder*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EDURANT bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 14 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Schwangerschaft*

Während der Schwangerschaft wurde eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin beobachtet, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden. Alternativ kann der Wechsel auf ein anderes ART-Regime in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.6, 5.1 und 5.2).

## Art der Anwendung

EDURANT muss einmal täglich **mit einer Mahlzeit** eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, die 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**

### Virologisches Versagen und Resistenzentwicklung

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-3-Studien TMC278-C209 (ECHO) und TMC278-C215 (THRIVE) nach 96 Wochen mit Erwachsenen wiesen mit Rilpivirin behandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ein höheres Risiko eines virologischen Versagens (18,2 % mit Rilpivirin versus 7,9 % mit Efavirenz) im Vergleich zu Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf (5,7 % mit Rilpivirin versus 3,6 % mit Efavirenz). Das höhere Risiko eines virologischen Versagens wurde bei Patienten im Rilpivirin-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 Resistzenzen gegen die Klasse der Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf. Bei virologischem Versagen unter Rilpivirin entwickelten mehr Patienten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz, als unter virologischem Versagen unter Efavirenz (siehe Abschnitt 5.1).

Die Ergebnisse bei pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche) in der Studie TMC278-C213 stimmten im Allgemeinen mit diesen Daten überein. In der Studie TMC278HTX2002 wurden keine Fälle mit virologischem Versagen beobachtet (weitere Angaben, siehe Abschnitt 5.1).

Nur Patienten, bei denen eine gute Adhärenz zur antiretroviralen Behandlung angenommen wird, sollen mit Rilpivirin behandelt werden, da eine suboptimale Adhärenz zur Entstehung von Resistzenzen und einem Verlust zukünftiger Behandlungsoptionen führen kann.

Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin 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.

## Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der cART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden.

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

## *Schwangerschaft*

EDURANT sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt. Es wurde eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin beobachtet, wenn 25 mg Rilpivirin einmal täglich während der Schwangerschaft eingenommen wurde. In den Phase-3-Studien wurde eine geringere Rilpivirin-Verfügbarkeit, vergleichbar der während der Schwangerschaft beobachteten, mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen in Verbindung gebracht; daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2). Alternativ kann der Wechsel auf ein anderes ART-Regime in Betracht gezogen werden.

## Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von EDURANT

EDURANT enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem 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 Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wurden verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, was die therapeutische Wirkung von Rilpivirin vermindern kann.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin 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

Rilpivirin hat bei Anwendung der empfohlenen Dosis 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  $\mu$ M). 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
<b>ANTIIINFektiva</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<i>HIV-NRTIs/N/t/RTIs</i>		
Didanosin**# 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↑ 12 % Didanosin $C_{min}$ 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 Rilpivirin angewendet werden.
Tenofovirdisoproxil**# 245 mg einmal täglich	Tenofoviro AUC ↑ 23 % $Tenofoviro C_{min}$ ↑ 24 % $Tenofoviro C_{max}$ ↑ 19 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin $C_{min}$ ↔ Rilpivirin $C_{max}$ ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Andere NRTIs (Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin)	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<i>HIV-NNRTIs</i>		
NNRTIs (Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin)	Nicht untersucht.	Es wird nicht empfohlen, Rilpivirin gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.
<i>HIV-PIs – bei gleichzeitiger Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir</i>		
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 Rilpivirin 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 <sub>min</sub> ↓ 11 % Lopinavir C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↑ 52 % Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 74 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 29 %  (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	
Andere geboosterte PIs (Atazanavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir, Tipranavir/Ritonavir)	Nicht untersucht.	
<i>HIV-PIs – ohne gleichzeitige Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir</i>		
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.
<i>CCR5-Antagonisten</i>		
Maraviroc	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<i>HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i>		
Raltegravir*	Raltegravir AUC ↑ 9 % Raltegravir C <sub>min</sub> ↑ 27 % Raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 10 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<i>Andere antivirale Arzneimittel</i>		
Ribavirin	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Simeprevir*	Simeprevir AUC ↔ Simeprevir C <sub>min</sub> ↔ Simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 10 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 25 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ANDERE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

<b>AZOL-ANTIMYKOTIKA</b>		
Ketoconazol*# 400 mg einmal täglich	<p>Ketoconazol AUC ↓ 24 %            Ketoconazol C<sub>min</sub> ↓ 66 %            Ketoconazol C<sub>max</sub> ↔</p> <p>(Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirindosis in der Studie)</p> <p>Rilpivirin AUC ↑ 49 %            Rilpivirin C<sub>min</sub> ↑ 76 %            Rilpivirin C<sub>max</sub> ↑ 30 %</p> <p>(Inhibition der CYP3A-Enzyme)</p>	Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, wenn Rilpivirin 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.
<b>TUBERKULOSTATIKA</b>		
Rifabutin* 300 mg einmal täglich <sup>†</sup>	<p>Rifabutin AUC ↔            Rifabutin C<sub>min</sub> ↔            Rifabutin C<sub>max</sub> ↔            25-O-Desacetyl-Rifabutin AUC ↔            25-O-Desacetyl-Rifabutin C<sub>min</sub> ↔            25-O-Desacetyl-Rifabutin C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Rilpivirin AUC ↓ 42 %            Rilpivirin C<sub>min</sub> ↓ 48 %            Rilpivirin C<sub>max</sub> ↓ 31 %</p> <p>Rilpivirin AUC ↑ 16 %*            Rilpivirin C<sub>min</sub> ↔*            Rilpivirin C<sub>max</sub> ↑ 43 %*</p> <p>* im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich alleine</p> <p>(Induktion der CYP3A-Enzyme)</p>	Während der gleichzeitigen Anwendung von Rilpivirin mit Rifabutin soll die Rilpivirin-Dosis von 25 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin gestoppt wird, soll die Rilpivirin-Dosis auf einmal täglich 25 mg reduziert werden.
Rifampicin*# 600 mg einmal täglich	<p>Rifampicin AUC ↔            Rifampicin C<sub>min</sub> nicht durchgeführt            Rifampicin C<sub>max</sub> ↔            25-Desacetyl-Rifampicin AUC ↓ 9 %            25-Desacetyl-Rifampicin C<sub>min</sub> nicht durchgeführt            25-Desacetyl-Rifampicin C<sub>max</sub> ↔            Rilpivirin AUC ↓ 80 %            Rilpivirin C<sub>min</sub> ↓ 89 %            Rilpivirin C<sub>max</sub> ↓ 69 %</p> <p>(Induktion der CYP3A-Enzyme)</p>	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentine	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifapentine angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).

<b>MAKROLID-ANTIBIOTIKA</b>		
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.
<b>GLUCOCORTICOIDE</b>		
Dexamethason (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Rilpivirin soll nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (ausgenommen ist eine Einzeldosis) angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitbehandlung.
<b>PROTONENPUMPENHEMMER</b>		
Omeprazol*# 20 mg einmal täglich	Omeprazol AUC ↓ 14 % Omeprazol C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Omeprazol C <sub>max</sub> ↓ 14 % Rilpivirin AUC ↓ 40 % Rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 33 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 40 %  (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
<b>H<sub>2</sub>-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 12 Stunden vor Rilpivirin-Einnahme	Rilpivirin AUC ↓ 9 % Rilpivirin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Die Kombination von Rilpivirin und H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Nur H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten, die einmal täglich gegeben werden können, sollten angewendet werden. Es soll ein festes Dosierungsschema eingehalten werden, bei dem der H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonist mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Rilpivirin eingenommen wird.
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 2 Stunden vor Rilpivirin-Einnahme	Rilpivirin AUC ↓ 76 % Rilpivirin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 85 %  (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 4 Stunden nach Rilpivirin-Einnahme	Rilpivirin AUC ↑ 13 % Rilpivirin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nicht untersucht.  (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
<b>ANTAZIDA</b>		
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 Rilpivirin und Antazida sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Rilpivirin eingenommen werden.

<b>NARKOTIKA</b>		
Methadon* 60-100 mg einmal täglich, individuell angepasste Dosis	R(-) Methadon AUC ↓ 16 % R(-) Methadon C <sub>min</sub> ↓ 22 % R(-) Methadon C <sub>max</sub> ↓ 14 % Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und Rilpivirin sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es wird jedoch eine ärztliche Überwachung empfohlen, da die Methadon-Erhaltungstherapie bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin*	Digoxin AUC ↔ Digoxin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Digoxin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ANTIKOAGULANTIEN</b>		
Dabigatranetexilat	Nicht untersucht. Ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen von Dabigatran kann nicht ausgeschlossen werden.  (Inhibition von intestinalem P-gp)	Die Kombination von Rilpivirin und Dabigatranetexilat sollte mit Vorsicht angewendet werden.
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin* 850-mg-Einzeldosis	Metformin AUC ↔ Metformin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Metformin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
<b>ANALGETIKA</b>		
Paracetamol*# 500-mg-Einzeldosis	Paracetamol AUC ↔ Paracetamol C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Paracetamol C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 26 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einmal täglich Norethisteron* 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↔ Ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↔ Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 17 % Norethisteron AUC ↔ Norethisteron C <sub>min</sub> ↔ Norethisteron C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER</b>		
Atorvastatin*# 40 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↔ Atorvastatin C <sub>min</sub> ↓ 15 % Atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 35 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ Rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 9 %	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

<b>PHOSPHODIESTERASE-TYP-5-(PDE-5)-HEMMER</b>		
Sildenafil*# 50-mg-Einzeldosis	Sildenafil AUC ↔ Sildenafil C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Sildenafil C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil	Nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

\* Die Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und dem Arzneimittel wurde in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Wechselwirkungen beruhen auf Vorhersagen.

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

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

Eine moderate Menge an Daten (zwischen 300-1 000 Schwangerschaftsverläufe) bei schwangeren Frauen zeigt keine Fehlbildungen oder fetale/neonatale Toxizität für Rilpivirin (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). Während der Schwangerschaft wurde eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin beobachtet, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden.

In tierexperimentellen Studien zeigte sich keine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Rilpivirin während der Schwangerschaft kann bei Bedarf in Erwägung gezogen werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin in die Muttermilch übergeht. Rilpivirin geht in die Milch von Ratten über. Aufgrund von potenziell auftretenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern sollten Mütter angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie Rilpivirin einnehmen.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass Frauen mit HIV nicht stillen.

##### 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. Dennoch wurde bei einigen Patienten, die EDURANT

einnahmen, 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

Während des klinischen Entwicklungsprogramms (1 368 Patienten aus den kontrollierten Phase-3-Studien TMC278-C209 (ECHO) und TMC278-C215 (THRIVE)) hatten 55,7 % der Studienteilnehmer mindestens eine Nebenwirkung (siehe Abschnitt 5.1). Die am häufigsten ( $\geq 2\%$ ) berichteten Nebenwirkungen mit zumindest mäßiger Intensität waren Depressionen (4,1 %), Kopfschmerzen (3,5 %), Schlaflosigkeit (3,5 %), Hautausschlag (2,3 %) und Bauchschmerzen (2,0 %). Die häufigsten schwerwiegenden behandlungsbezogenen Nebenwirkungen wurden bei 7 (1,0 %) der Patienten unter Rilpivirin berichtet. Die mediane Expositionsduer der Patienten im Rilpivirin-Arm betrug 104,3 Wochen und im Efavirenz-Arm 104,1 Wochen. Die meisten Nebenwirkungen traten in den ersten 48 Wochen der Behandlung auf.

Ausgewählte behandlungsbedingte klinische Laborwert-Anomalien (Schweregrad 3 oder 4), die als Nebenwirkung bewertet und bei mit EDURANT behandelten Patienten berichtet wurden, waren erhöhte Pankreasamylase (3,8 %), erhöhte AST (2,3 %), erhöhte ALT (1,6 %), erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern, 1,5 %), verminderte Zahl der weißen Blutkörperchen (1,2 %), erhöhte Lipase (0,9 %), erhöhtes Bilirubin (0,7 %), erhöhte Triglyceride (nüchtern, 0,6 %), vermindertes Hämoglobin (0,1 %), verminderte Thrombozytenzahl (0,1 %) und erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern, 0,1 %).

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei mit Rilpivirin behandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeiten aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten, HIV-1-infizierten und mit Rilpivirin behandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden  
(gepoolte Daten aus der 96-Wochen-Analyse der Phase-3-Studien ECHO und THRIVE)**

N = 686

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen (Rilpivirin + 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 (nüchtern)
Psychiatrische Erkrankungen	sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	anomale Träume Depressionen Schlafstörungen depressive Verstimmung
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen Schwindel

	Häufig	Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Übelkeit erhöhte Pankreasamylase
	Häufig	Bauchschmerzen Erbrechen erhöhte Lipase abdominelle Beschwerden Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr häufig	erhöhte Transaminasen
	Häufig	erhöhtes Bilirubin
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erschöpfung (Fatigue)

BR = Basisregime

N = Anzahl der Patienten

#### *Laborwert-Anomalien*

Im Rilpivirin-Arm der 96-Wochen-Analyse der Phase-3-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.

#### Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

##### *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der cART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) 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 Jahre)

##### *TMC278-C213 Kohorte 1*

Die Sicherheitsbeurteilung beruht auf der Woche-48-Analyse der einarmigen offenen Phase-2-Studie TMC278-C213 Kohorte 1; hierbei erhielten 36 antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte jugendliche Patienten, die mindestens 32 kg wogen, Rilpivirin (25 mg einmal täglich) in Kombination mit anderen antiretroviral 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, in der Studie TMC278-C213 Kohorte 1 gemeldeten 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.

In der Woche-240-Analyse der Studie TMC278-C213 Kohorte 1 bei Jugendlichen wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

#### Kinder und Jugendliche (2 bis unter 12 Jahre)

##### *TMC278-C213 Kohorte 2*

Die Kohorte 2 der einarmigen, offenen Phase-2-Studie TMC278-C213 war dazu ausgelegt, die Sicherheit der nach Körpergewicht angepassten Rilpivirin-Dosen von 12,5, 15 und 25 mg einmal

täglich bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten (6 bis unter 12 Jahre alt und mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg) zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.1). Die mediane Dauer der Exposition der Patienten bei der Analyse in Woche 48 (einschließlich Verlängerung nach Woche 48) betrug 69,5 (Bereich 35 bis 218) Wochen.

Alle Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer. Bei mindestens 2 Teilnehmern wurden folgende Nebenwirkungen unabhängig vom Schweregrad gemeldet: verminderter Appetit (3/18, 16,7 %), Erbrechen (2/18, 11,1 %), erhöhte ALT (2/18, 11,1 %), erhöhte AST (2/18, 11,1 %) und Hautausschlag (2/18, 11,1 %). Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Erwachsenen wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert.

#### *TMC278HTX2002*

Die einarmige, offene Phase-2-Studie TMC278HTX2002 war dazu ausgelegt, die Sicherheit der nach Körpergewicht angepassten Rilpivirin-Dosen von 12,5, 15 und 25 mg einmal täglich bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Patienten (2 bis unter 12 Jahre alt und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg) zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.1). Die mediane Dauer der Exposition der Patienten bei der Analyse in Woche 48 betrug 48,4 (Bereich 47 bis 52) Wochen.

Alle Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer. Bei mindestens 2 Teilnehmern wurden unabhängig vom Schweregrad folgende Nebenwirkungen gemeldet: Erbrechen (4/26, 15,4 %), Bauchschmerzen (3/26, 11,5 %), Übelkeit (2/26, 7,7 %), erhöhte ALT (3/26, 11,5 %), erhöhte AST (2/26, 7,7 %) und verminderter Appetit (2/26, 7,7 %). Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Erwachsenen wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rilpivirin bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 14 kg ist nicht erwiesen.

#### Sonstige spezielle Patientengruppen

##### *Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion*

Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virusinfektion, die Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die Rilpivirin erhielten und nicht koinfiziert waren. Dies wurde ebenfalls im Efavirenz-Arm beobachtet. Die pharmakokinetische Verfügbarkeit 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 anzugeben.

#### **4.9 Überdosierung**

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit EDURANT. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen mit Rilpivirin beim Menschen vor. Symptome einer Überdosierung können Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und/oder anomale Träume einschließen. Die Behandlung einer Überdosierung mit Rilpivirin besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und des EKGs (QT-Intervall) sowie der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten. Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder – soweit vorhanden – nach den Empfehlungen des jeweiligen Giftinformationszentrums richten. 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, 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  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ .

#### 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<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-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 Rilpivirin 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<sub>50</sub>-Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und Gruppe O mit EC<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-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 Wirksamkeitsanalysen. In der gepoolten Woche-48-Resistenzanalyse der Phase-3-Studien lagen für 62 von insgesamt 72 Fällen mit virologischem Versagen im Rilpivirin-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 Rilpivirin- 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.

#### *Bei nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren*

In der Woche-240-Resistenzanalyse der TMC278-C213 Kohorte 1 wurden bei 46,7 % (7/15) der Patienten mit virologischem Versagen und genotypischen Daten nach Studienbeginn Rilpivirinresistenz-assoziierte Mutationen (RAMs) festgestellt. Alle Patienten mit Rilpivirin-RAMs hatten außerdem mindestens 1 behandlungsbedingte NRTI-RAM zum letzten Zeitpunkt nach Studienbeginn mit genotypischen Daten.

#### *Bei nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren*

In der abschließenden Resistenzanalyse der TMC278-C213 Kohorte 2 wurden bei 83,3 % (5/6) der Patienten mit genotypischen Daten nach Studienbeginn Rilpivirin-RAMs festgestellt. Von diesen traten 2/6 innerhalb der ersten 48 Wochen auf, und 4 Teilnehmer mit Rilpivirin-RAMs hatten außerdem mindestens 1 behandlungsbedingte NRTI-RAM zum letzten Zeitpunkt nach Studienbeginn mit genotypischen Daten.

#### *Bei virologisch supprimierten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren*

In der Studie TMC278HTX2002 kam es bei keinem der Teilnehmer zu einem virologischen Versagen, und es wurde keine behandlungsbedingte Resistenz beobachtet.

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 ( $FC \leq BCO$ ) 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-3-Studien (ECHO und THRIVE) zeigten 42 der 86 Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin eine behandlungsbedingte Resistenz gegen Rilpivirin (Genotyp-Analyse). Bei diesen Patienten wurden folgende phänotypische Kreuzresistenzen gegen andere NNRTIs beobachtet: gegen Etravirin 32/42, gegen Efavirenz 30/42 und gegen Nevirapin 16/42. Von den Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100\,000$  Kopien/ml zeigten 9 von 27 Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin 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 Rilpivirin 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 Rilpivirin-Dosen von 75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich an gesunden Erwachsenen betragen 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 Rilpivirin führt 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 Rilpivirin beobachtet wurde.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Erwachsene

#### *Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten*

Die Evidenz für die Wirksamkeit von Rilpivirin basiert auf den 96-Wochen-Daten der beiden randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-3-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 Rilpivirin 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 Rilpivirin 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  $\geq 5\,000$  Kopien/ml eingeschlossen und auf Empfindlichkeit gegenüber N(t)RTIs und auf Abwesenheit spezifischer mit NNRTI-Resistenz-assozierter 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 Rilpivirin-Arm und dem Efavirenz-Arm abgeglichen. Tabelle 3 zeigt ausgewählte demografische und Ausgangs-Krankheitsmerkmale der Patienten im Rilpivirin- 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	
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
<b>Ausgangs-Krankheitsmerkmale</b>		
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 <sup>6</sup> 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	80,2 %	80,1 %
Zidovudin plus Lamivudin	14,7 %	15,1 %
Abacavir plus Lamivudin	5,1 %	4,8 %

BR = Basisregime

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

**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		
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Beobachteter Unterschied (95 % KI) <sup>±</sup>	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Beobachteter Unterschied (95 % KI) <sup>±</sup>
Ansprechen (bestätigte < 50 HIV-1- RNA- Kopien/ml) <sup>§#</sup>	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 <sup>†</sup>						
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.
Therapieab- bruch 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.
Therapieab- bruch nicht aufgrund eines UE <sup>¶</sup>	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	k. A.	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	k. A.
<b>Ansprechen nach Subkategorie</b>						
<b>Nach NRTI-Basisregime</b>						
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)
<b>Nach Ausgangsviruslast (Kopien/ml)</b>						
≤ 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)
<b>Nach Ausgangs-CD4+-Zellzahl (x 10<sup>6</sup> Zellen/l)</b>						
< 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 = Basisregime; KI = Konfidenzintervall; 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 ein virologisches Ansprechen gezeigt haben) 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 gepoolten Analyse der ECHO- und THRIVE-Studien +228 x 10<sup>6</sup> Zellen/l im Rilpivirin-Arm und +219 x 10<sup>6</sup> 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*
<b>Rilpivirin-behandelt</b>				
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)
<b>Efavirenz- behandelt</b>				
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 Rilpivirin und 30, 10 und 2 für Efavirenz bzw. die Tenofovir/Emtricitabin-, Zidovudin/Lamivudin- und Abacavir/Lamivudin-Regimes.

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

Bei den Patienten, bei denen die Therapie mit Rilpivirin versagt hat und die eine Resistenz gegen Rilpivirin entwickelt haben, wurde gewöhnlich eine Kreuzresistenz gegen andere NNRTIs (Etravirin, Efavirenz, Nevirapin) beobachtet.

Die Studie TMC278-C204 war eine randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-2b-Studie mit HIV-1-infizierten, nicht antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten. Die Studie bestand aus 2 Teilen: einem ersten partiell verblindeten Dosisfindungsteil (Rilpivirin-Dosen verblindet) über 96 Wochen, gefolgt von einem offenen Langzeitteil. Nachdem die Dosis für die Phase-3-Studien festgelegt worden war, wurden im offenen Teil der Studie alle Patienten, die ursprünglich zu einer der drei Dosierungen von Rilpivirin randomisiert wurden, zusätzlich zu einem BR mit 25 mg Rilpivirin 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  $\geq 5\,000$  -Kopien/ml im Plasma aufwiesen, zuvor  $\leq 2$  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-assozierter Mutationen gescreent waren.

Nach 96 Wochen betrug der Anteil der Patienten mit  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml, die 25 mg Rilpivirin erhielten ( $N = 93$ ) 76 % im Vergleich zu 71 % der Patienten ( $N = 89$ ), die Efavirenz erhielten. Bei den Patienten, die 25 mg Rilpivirin erhielten, stieg die CD4+-Zellzahl vom Ausgangswert aus im Mittel um  $146 \times 10^6$  Zellen/l und bei den Patienten, die Efavirenz erhielten, um  $160 \times 10^6$  Zellen/l.

74 % der Patienten, die Rilpivirin 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

#### *Bei nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren*

In der einarmigen offenen Phase-2-Studie TMC278-C213 Kohorte 1 wurde bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten, die mindestens 32 kg wogen, die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rilpivirin 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  $414 \times 10^6$  Zellen/l (Bereich: 25 bis  $983 \times 10^6$  Zellen/l).

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse des virologischen Ansprechens aus Woche 48 und Woche 240 der Studie TMC278-C213 Kohorte 1 zusammen. Sechs Studienteilnehmer brachen die Studie wegen virologischen Versagens bis Woche 48 ab, 3 Studienteilnehmer brachen nach Woche 48 ab; 1 Studienteilnehmer brach wegen eines unerwünschten Ereignisses in Woche 48 ab und kein weiterer Studienteilnehmer brach wegen unerwünschter Ereignisse in der 240-Wochen-Analyse ab.

**Tabelle 6: Virologisches Ansprechen von jugendlichen Teilnehmern in TMC278-C213 Kohorte 1 – Daten aus der Woche-48- und Woche-240-Analyse; ITT-TLOVR\*.**

	<b>Woche 48 N = 36</b>	<b>Woche 240 N = 32</b>
Ansprechen (bestätigte < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) <sup>§</sup>	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)
Fehlendes Ansprechen		
Virologisches Versagen <sup>†</sup>		
Insgesamt	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)
Erhöhung der CD4+-Zellzahl (Mittelwert)	201,2 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l	113,6 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l

N = Anzahl der Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe.

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

§ Studienteilnehmer mit virologischem Ansprechen (zwei aufeinanderfolgende Viruslastmessungen von < 50 Kopien/ml), das bis einschließlich Woche 48 und Woche 240 anhielt.

† Virologisches Versagen in der Wirksamkeitsanalyse: Schließt Studienteilnehmer ein, die Rebounder waren (bestätigte Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, nachdem sie ein virologisches Ansprechen gezeigt haben) oder die nie supprimiert waren (keine bestätigte Viruslast < 50 Kopien/ml, entweder andauernd oder die die Studie aufgrund mangelnder oder verlorengegangener Wirksamkeit abgebrochen haben).

#### *Nicht vorbehandelte pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren*

Die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der nach Körpergewicht angepassten Rilpivirin-Dosen von 12,5, 15 und 25 mg einmal täglich in Kombination mit einem vom Prüfarzt ausgewählten BR mit zwei NRTIs wurden in der Studie TMC278-C213 Kohorte 2 untersucht, einer einarmigen, offenen Phase-2-Studie bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg. Die Analyse in Woche 48 umfasste 18 Studienteilnehmer, 17 (94,4 %) Studienteilnehmer schlossen den 48-wöchigen Behandlungszeitraum ab und 1 (5,6 %) Studienteilnehmer brach die Studie vorzeitig ab, da ein virologischer Endpunkt erreicht wurde. Die 18 Studienteilnehmer hatten ein medianes Alter von 9,0 Jahren (Bereich: 6 bis 11 Jahre) und das mediane Ausgangsgewicht betrug 25 kg (Bereich: 17 bis 51 kg). 88,9 % waren Schwarze und 38,9 % waren weiblich. Der Ausgangswert der Viruslast im Plasma betrug im Median 55 400 (Bereich 567–149 000) Kopien/ml und der mediane absolute Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug 432,5 × 10<sup>6</sup> Zellen/l (Bereich 12–2 068 × 10<sup>6</sup> Zellen/l).

Die Anzahl der Studienteilnehmer mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 betrug 13/18 (72,2 %), während 3/18 (16,7 %) Studienteilnehmer in Woche 48 ≥ 50 Kopien HIV-1-RNA/ml aufwiesen. Bei zwei Studienteilnehmern fehlten die Viruslastdaten in Woche 48, die Studienteilnehmer blieben jedoch in der Studie. Die Viruslast bei diesen beiden Studienteilnehmern betrug nach Woche 48 < 50 Kopien/ml. Der mediane Anstieg der CD4+-Zellzahl betrug in Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert 220 × 10<sup>6</sup> Zellen/l (Bereich -520 bis 635 × 10<sup>6</sup> Zellen/l).

#### *Virologisch supprimierte pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren*

Die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der nach Körpergewicht angepassten Rilpivirin-Dosen von 12,5, 15 und 25 mg in Kombination mit einem vom Prüfarzt ausgewählten BR wurden in der Studie TMC278HTX2002 untersucht, einer einarmigen, offenen Phase-2-Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg. Alle Studienteilnehmer schlossen die 48-wöchige Behandlung ab.

Die 26 Studienteilnehmer waren im Median 9,9 Jahre alt und zu 61,5 % männlich, 50 % waren Schwarze, 26,9 % Asiaten und 23,1 % Weiße. Das mediane Ausgangsgewicht betrug 28,1 kg (Bereich

16 bis 60 kg). Bei 25 (96,2 %) Studienteilnehmern war zum Studienbeginn keine HIV-1-Viruslast im Plasma nachweisbar (< 50 Kopien/ml), und 1 (3,8 %) Studienteilnehmer wies eine Plasmaviruslast mit einem Ausgangswert von  $\geq$  50 Kopien/ml (125 Kopien/ml) auf. Der mediane absolute Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug  $881,5 \times 10^6$  Zellen/l (Bereich: 458 bis  $1\,327 \times 10^6$  Zellen/l).

Alle 26 mit Rilpivirin (in Kombination mit BR) behandelten Studienteilnehmer waren in Woche 48 virologisch supprimiert (Plasma-Viruslast < 50 Kopien/ml). Die mediane Veränderung der CD4+-Zellzahl betrug in Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert  $-27,5 \times 10^6$  Zellen/l (Bereich: -275 bis  $279 \times 10^6$  Zellen/l).

#### *Schwangerschaft*

Rilpivirin wurde in Kombination mit einem Basisregime in einer klinischen Studie mit 19 schwangeren Frauen im zweiten und dritten Trimenon sowie nach der Geburt untersucht. Die Pharmakokinetikdaten zeigen, dass die Gesamtverfügbarkeit (AUC) von Rilpivirin als Teil eines antiretroviral Regimes während der Schwangerschaft etwa 30 % niedriger war als nach der Geburt (6-12 Wochen). Das virologische Ansprechen blieb während der Studie im Allgemeinen erhalten: Von den 12 Patientinnen, die die Studie abschlossen, waren 10 Patientinnen bei Studienende supprimiert; bei den anderen 2 Patientinnen wurde ein Anstieg der Viruslast erst nach der Geburt beobachtet, bei mindestens einer der Patientinnen aufgrund einer vermutlich suboptimalen Adhärenz. Bei keinem der 10 Neugeborenen der Mütter, die die Studie abschlossen und für die der HIV-Status verfügbar war, fand eine Mutter-Kind-Übertragung statt. Rilpivirin wurde während der Schwangerschaft und nach der Geburt gut vertragen. Es ergaben sich keine neuen Sicherheitserkenntnisse verglichen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Rilpivirin bei HIV-1-infizierten Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rilpivirin wurden an gesunden erwachsenen Studienteilnehmern sowie an antiretroviral nicht vorbehandelten und virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Patienten  $\geq$  6 Jahren mit einem Körpergewicht  $\geq$  16 kg untersucht. Die Rilpivirin-Verfügbarkeit 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 Bioverfügbarkeit 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  $^{14}\text{C}$ -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*

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 16 kg, welche das empfohlene gewichtsbasierte Dosierungsregime von Rilpivirin erhielten, war mit der bei nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen vergleichbar oder höher (d. h. die AUC ist 39 % höher, basierend auf dem pharmakokinetischen Modell).

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 16 kg wurde nicht formell bei Patienten untersucht.

### *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-Verfügbarkeit 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).

### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

Die Verfügbarkeit an Gesamt-Rilpivirin nach Einnahme von 25 mg Rilpivirin einmal täglich als Teil eines antiretroviralnen Regimes war während der Schwangerschaft (sowie im 2. und 3. Trimenon) geringer als nach der Geburt (siehe Tabelle 7). Die Abnahme der pharmakokinetischen Parameter für ungebundenes (d. h. aktives) Rilpivirin während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase war weniger deutlich als für das Gesamt-Rilpivirin.

Bei Frauen, die 25 mg Rilpivirin einmal täglich während des 2. Trimenons der Schwangerschaft erhielten, waren die  $C_{\max}$ -,  $AUC_{24h}$ - bzw.  $C_{\min}$ -Werte für das Gesamt-Rilpivirin intraindividuell im Mittel 21 %, 29 % bzw. 35 % niedriger als nach der Geburt; im 3. Trimenon der Schwangerschaft waren die  $C_{\max}$ -,  $AUC_{24h}$ - bzw.  $C_{\min}$ -Werte 20 %, 31 % bzw. 42 % niedriger als nach der Geburt.

**Tabelle 7: Pharmakokinetik-Ergebnisse für Gesamt-Rilpivirin nach Anwendung von 25 mg Rilpivirin einmal täglich als Teil eines antiretroviralnen Regimes während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft sowie nach der Geburt**

Pharmakokinetik für Gesamt-Rilpivirin (Mittelwert $\pm$ SD, $t_{\max}$ : Median [Bereich])	Nach der Geburt (6-12 Wochen) (n = 11)	2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 15)	3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 13)
$C_{\min}$ , ng/ml	$84,0 \pm 58,8$	$54,3 \pm 25,8$	$52,9 \pm 24,4$
$C_{\max}$ , ng/ml	$167 \pm 101$	$121 \pm 45,9$	$123 \pm 47,5$
$t_{\max}$ , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	$2\ 714 \pm 1\ 535$	$1\ 792 \pm 711$	$1\ 762 \pm 662$

## **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 Verfügbarkeit (auf Grundlage der AUC) mit den embryofetalen *No-Observed-Adverse-Effect-Levels* (NOAELs) bei Ratten und Kaninchen war 15- bzw. 70-fach höher als die Verfügbarkeit bei Menschen (mindestens 12 Jahre alt und mit einem Körpergewicht von über 32 kg) 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 betrug die systemische Verfügbarkeit von Rilpivirin (auf Grundlage der AUC) bezogen auf die beim Menschen erwartete Verfügbarkeit bei einer Dosis von 25 mg einmal täglich mehr als das 12-Fache (Mäuse) und mehr als das 1,4-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 (E 468)  
Povidon K30 (E 1201)  
Polysorbat 20  
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (E 460)  
Magnesiumstearat (E 470b)

#### Filmüberzug

Lactose-Monohydrat  
Hypromellose 2910 6 mPa s (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3000  
Triacetin (E 1518)

### **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. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

75 ml-Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem 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(N)**

EU/1/11/736/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juli 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

EDURANT 2,5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 2,5 mg Rilpivirin.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 5,51 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weisse bis weiße, runde Tablette mit einem Durchmesser von 6,5 mm und der Prägung „TMC“ auf der einen Seite und „PED“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

EDURANT in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg bis unter 25 kg ohne bekannte Resistenz-assoziierte Mutationen gegenüber Arzneimitteln der Klasse der Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Anwendung von EDURANT soll 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

Die empfohlene Dosierung von EDURANT bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe Tabelle 1). EDURANT 2,5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollten nur pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg und unter 25 kg gegeben werden. EDURANT **muss in Wasser aufgelöst und mit einer Mahlzeit eingenommen werden** (siehe Abschnitt 5.2).

**Tabelle 1: Empfohlene Dosis von EDURANT für pädiatrische Patienten**

Körpergewicht	Dosis (einmal täglich mit einer Mahlzeit)
Mindestens 14 kg bis unter 20 kg	12,5 mg qd (fünf 2,5-mg-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)
Mindestens 20 kg bis unter 25 kg	15 mg qd (sechs 2,5-mg-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)

### *Filmtabletten*

EDURANT ist auch als EDURANT 25 mg Filmtabletten erhältlich. EDURANT 25 mg Filmtabletten sind bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die mindestens 25 kg wiegen, anzuwenden. Es wurde ein Unterschied in der Bioverfügbarkeit von 1 x 25-mg-Filmtablette und 10 x 2,5-mg-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen festgestellt, daher sind sie nicht austauschbar.

### *Vergessene Dosis*

Wenn der Patient eine Dosis EDURANT innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt vergessen hat, muss der Patient das Arzneimittel 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 des Arzneimittels erbricht, soll eine weitere EDURANT-Dosis mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn ein Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels erbricht, braucht der Patient bis zur nächsten planmäßigen Dosis keine weitere Tablette einzunehmen.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

EDURANT wurde hauptsächlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion untersucht. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Rilpivirin erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Rilpivirin mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Rilpivirin 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 Rilpivirin führte zu einer frühzeitigen leichten Erhöhung der mittleren Serumkreatinininspiegel, die im weiteren Verlauf stabil blieb und nicht als klinisch relevant angesehen wurde (siehe Abschnitt 4.8).

#### *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).

#### *Kinder*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EDURANT bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 14 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Schwangerschaft*

Während der Schwangerschaft wurde eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin beobachtet, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden. Alternativ kann der Wechsel auf ein anderes ART-Regime in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.6, 5.1 und 5.2).

### Art der Anwendung

EDURANT Tabletten zur Herstellung einer Suspension **müssen in Wasser aufgelöst und mit einer Mahlzeit eingenommen werden** (siehe Abschnitt 5.2). Der Patient darf EDURANT Tabletten zur Herstellung einer Suspension nicht kauen und nicht im Ganzen schlucken. Zur leichteren Einnahme

kann die aufgelöste Mischung mit den folgenden Getränken oder weichen Nahrungsmitteln weiter verdünnt werden: Wasser, Milch, Orangensaft oder Apfelmus. Es sind die folgenden Anweisungen zu befolgen:

- Die Tabletten in einen Becher geben und 5 ml (1 Teelöffel) Wasser, das Raumtemperatur hat, dazu geben. Die Tabletten nicht zerdrücken.
- Den Becher vorsichtig schwenken, um die Tabletten aufzulösen. Die Mischung beginnt trüb auszusehen.
- Das gesamte zubereitete Arzneimittel sofort einnehmen oder zur leichteren Einnahme weitere 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder folgendes dazu geben: Milch, Orangensaft oder Apfelmus, das vor der Verwendung auf Raumtemperatur gebracht wurde. Den Becher schwenken und das gesamte Arzneimittel sofort einnehmen. Bei Bedarf kann ein Löffel verwendet werden.
- Es ist darauf zu achten, dass die gesamte Dosis eingenommen wird und kein Arzneimittel in dem Becher zurückbleibt. Gegebenenfalls weitere 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder desselben Getränks (Milch, Orangensaft) oder von Apfelmus zugeben, den Becher schwenken und den Inhalt sofort trinken.

Der Patient muss die Arzneimitteldosis sofort einnehmen. Andernfalls muss die Mischung verworfen und eine neue Arzneimitteldosis zubereitet werden.

#### **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**

##### Virologisches Versagen und Resistenzentwicklung

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-3-Studien TMC278-C209 (ECHO) und TMC278-C215 (THRIVE) nach 96 Wochen mit Erwachsenen wiesen mit Rilpivirin behandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von > 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ein höheres Risiko eines virologischen Versagens (18,2 % mit Rilpivirin versus 7,9 % mit Efavirenz) im Vergleich zu Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf (5,7 % mit Rilpivirin versus 3,6 % mit Efavirenz). Das höhere Risiko eines virologischen Versagens wurde bei Patienten im Rilpivirin-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 Resistzenzen gegen die Klasse der Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf. Bei virologischem Versagen unter Rilpivirin entwickelten mehr Patienten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz, als unter virologischem Versagen unter Efavirenz (siehe Abschnitt 5.1).

Die Ergebnisse bei pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche) in der Studie TMC278-C213 stimmten im Allgemeinen mit diesen Daten überein. In der Studie TMC278HTX2002 wurden keine Fälle mit virologischem Versagen beobachtet (weitere Angaben, siehe Abschnitt 5.1).

Nur Patienten, bei denen eine gute Adhärenz zur antiretroviroalen Behandlung angenommen wird, sollen mit Rilpivirin behandelt werden, da eine suboptimale Adhärenz zur Entstehung von Resistzenzen und einem Verlust zukünftiger Behandlungsoptionen führen kann.

Wie auch bei anderen antiretroviroalen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin 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.

### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviroalen Kombinationstherapie (cART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der cART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden.

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

### Schwangerschaft

EDURANT sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt. Es wurde eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin beobachtet, wenn 25 mg Rilpivirin einmal täglich während der Schwangerschaft eingenommen wurde. In den Phase-3-Studien wurde eine geringere Rilpivirin-Verfügbarkeit, vergleichbar der während der Schwangerschaft beobachteten, mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen in Verbindung gebracht; daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2). Alternativ kann der Wechsel auf ein anderes ART-Regime in Betracht gezogen werden.

### Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von EDURANT

EDURANT enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem 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 Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A

induzieren, wurden verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, was die therapeutische Wirkung von Rilpivirin vermindern kann.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin 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

Rilpivirin hat bei Anwendung der empfohlenen Dosis 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  $\mu$ M). 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. Dabigatranetexilate.

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 2 aufgeführt.

#### *Wechselwirkungstabelle*

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wechselwirkungen zwischen Rilpivirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 2 aufgeführt (Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, keine Durchführung als „nicht durchgeführt“, Konfidenzintervall als „KI“).

**Tabelle 2: WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN**

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<b>ANTINFJEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<b>HIV-NRTIs/N[t]RTIs</b>		
Didanosin*# 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↑ 12 % Didanosin $C_{min}$ 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 Rilpivirin angewendet werden.
Tenofovirdisoproxil*# 245 mg einmal täglich	Tenofovir AUC ↑ 23 % Tenofovir $C_{min}$ ↑ 24 % Tenofovir $C_{max}$ ↑ 19 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin $C_{min}$ ↔ Rilpivirin $C_{max}$ ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Andere NRTIs (Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin)	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>HIV-NNRTIs</b>		
NNRTIs (Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin)	Nicht untersucht.	Es wird nicht empfohlen, Rilpivirin gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.

<i>HIV-PIs – bei gleichzeitiger Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir</i>		
Darunavir/Ritonavir*# 800/100 mg einmal täglich	Darunavir AUC ↔ Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11 % Darunavir C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↑ 130 % Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79 %  (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin 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 <sub>min</sub> ↓ 11 % Lopinavir C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↑ 52 % Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 74 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 29 %  (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	
Andere geboosterte PIs (Atazanavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir, Tipranavir/Ritonavir)	Nicht untersucht.	
<i>HIV-PIs – ohne gleichzeitige Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir</i>		
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.
<i>CCR5-Antagonisten</i>		
Maraviroc	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<i>HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i>		
Raltegravir*	Raltegravir AUC ↑ 9 % Raltegravir C <sub>min</sub> ↑ 27 % Raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 10 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<i>Andere antivirale Arzneimittel</i>		
Ribavirin	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Simeprevir*	Simeprevir AUC ↔ Simeprevir C <sub>min</sub> ↔ Simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 10 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 25 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ANDERE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

<b>AZOL-ANTIMYKOTIKA</b>		
Ketoconazol*# 400 mg einmal täglich	<p>Ketoconazol AUC ↓ 24 %            Ketoconazol C<sub>min</sub> ↓ 66 %            Ketoconazol C<sub>max</sub> ↔</p> <p>(Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirindosis in der Studie)</p> <p>Rilpivirin AUC ↑ 49 %            Rilpivirin C<sub>min</sub> ↑ 76 %            Rilpivirin C<sub>max</sub> ↑ 30 %</p> <p>(Inhibition der CYP3A-Enzyme)</p>	Bei den empfohlenen Dosen einmal täglich ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, wenn Rilpivirin 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.
<b>TUBERKULOSTATIKA</b>		
Rifampicin*# 600 mg einmal täglich	<p>Rifampicin AUC ↔            Rifampicin C<sub>min</sub> nicht durchgeführt            Rifampicin C<sub>max</sub> ↔            25-Desacetyl-Rifampicin AUC ↓ 9 %            25-Desacetyl-Rifampicin C<sub>min</sub> nicht durchgeführt            25-Desacetyl-Rifampicin C<sub>max</sub> ↔            Rilpivirin AUC ↓ 80 %            Rilpivirin C<sub>min</sub> ↓ 89 %            Rilpivirin C<sub>max</sub> ↓ 69 %</p> <p>(Induktion der CYP3A-Enzyme)</p>	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifapentin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
<b>MAKROLID-ANTIBIOTIKA</b>		
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.
<b>GLUCOCORTICOIDE</b>		
Dexamethason (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Rilpivirin soll nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (ausgenommen ist eine Einzeldosis) angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitbehandlung.

<b>PROTONENPUMPENHEMMER</b>		
Omeprazol*# 20 mg einmal täglich	Omeprazol AUC ↓ 14 % Omeprazol C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Omeprazol C <sub>max</sub> ↓ 14 % Rilpivirin AUC ↓ 40 % Rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 33 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 40 %  (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
<b>H<sub>2</sub>-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 12 Stunden vor Rilpivirin- Einnahme	Rilpivirin AUC ↓ 9 % Rilpivirin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Die Kombination von Rilpivirin und H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Nur H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten, die einmal täglich gegeben werden können, sollten angewendet werden. Es soll ein festes Dosierungsschema eingehalten werden, bei dem der H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonist mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Rilpivirin eingenommen wird.
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 2 Stunden vor Rilpivirin- Einnahme	Rilpivirin AUC ↓ 76 % Rilpivirin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 85 %  (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 4 Stunden nach Rilpivirin- Einnahme	Rilpivirin AUC ↑ 13 % Rilpivirin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nicht untersucht.  (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
<b>ANTAZIDA</b>		
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 Rilpivirin und Antazida sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Rilpivirin eingenommen werden.
<b>NARKOTIKA</b>		
Methadon* 60-100 mg einmal täglich, individuell angepasste Dosis	R(-) Methadon AUC ↓ 16 % R(-) Methadon C <sub>min</sub> ↓ 22 % R(-) Methadon C <sub>max</sub> ↓ 14 % Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und Rilpivirin sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es wird jedoch eine ärztliche Überwachung empfohlen, da die Methadon-Erhaltungstherapie bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin*	Digoxin AUC ↔ Digoxin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Digoxin C <sub>max</sub> ↔	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 Rilpivirin und Dabigatranetexilat sollte mit Vorsicht angewendet werden.
ANTIDIABETIKA		
Metformin* 850-mg-Einzeldosis	Metformin AUC ↔ Metformin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Metformin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet.  (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500-mg-Einzeldosis	Paracetamol AUC ↔ Paracetamol C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Paracetamol C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 26 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einmal täglich Norethisteron* 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↔ Ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↔ Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 17 % Norethisteron AUC ↔ Norethisteron C <sub>min</sub> ↔ Norethisteron C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔* Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER		
Atorvastatin*# 40 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↔ Atorvastatin C <sub>min</sub> ↓ 15 % Atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 35 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ Rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 9 %	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PHOSPHODIESTERASE-TYP-5-(PDE-5)-HEMMER		
Sildenafil*# 50-mg-Einzeldosis	Sildenafil AUC ↔ Sildenafil C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Sildenafil C <sub>max</sub> ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ Rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil	Nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

\* Die Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und dem Arzneimittel wurde in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Wechselwirkungen beruhen auf Vorhersagen.

# Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als den empfohlenen Dosen für Rilpivirin durchgeführt, wobei die maximale Wirkung auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel untersucht wurde. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis Rilpivirin einmal täglich.

† Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als den empfohlenen Dosen für Rilpivirin 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

Eine moderate Menge an Daten (zwischen 300-1 000 Schwangerschaftsverläufe) bei schwangeren Frauen zeigt keine Fehlbildungen oder fetale/neonatale Toxizität für Rilpivirin (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). Während der Schwangerschaft wurde eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin beobachtet, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden.

In tierexperimentellen Studien zeigte sich keine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Rilpivirin während der Schwangerschaft kann bei Bedarf in Erwägung gezogen werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin in die Muttermilch übergeht. Rilpivirin geht in die Milch von Ratten über. Aufgrund von potenziell auftretenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern sollten Mütter angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie Rilpivirin einnehmen.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass Frauen mit HIV nicht stillen.

### 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. Dennoch wurde bei einigen Patienten, die EDURANT einnahmen, 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

Während des klinischen Entwicklungsprogramms (1 368 Patienten aus den kontrollierten Phase-3-Studien TMC278-C209 (ECHO) und TMC278-C215 (THRIVE)) hatten 55,7 % der Studienteilnehmer mindestens eine Nebenwirkung (siehe Abschnitt 5.1). Die am häufigsten ( $\geq 2\%$ ) berichteten Nebenwirkungen mit zumindest mäßiger Intensität waren Depressionen (4,1 %), Kopfschmerzen (3,5 %), Schlaflosigkeit (3,5 %), Hautausschlag (2,3 %) und Bauchschmerzen (2,0 %). Die häufigsten schwerwiegenden behandlungsbezogenen Nebenwirkungen wurden bei 7 (1,0 %) der Patienten unter

Rilpivirin berichtet. Die mediane Expositionsdauer der Patienten im Rilpivirin-Arm betrug 104,3 Wochen und im Efavirenz-Arm 104,1 Wochen. Die meisten Nebenwirkungen traten in den ersten 48 Wochen der Behandlung auf.

Ausgewählte behandlungsbedingte klinische Laborwert-Anomalien (Schweregrad 3 oder 4), die als Nebenwirkung bewertet und bei mit EDURANT behandelten Patienten berichtet wurden, waren erhöhte Pankreasamylase (3,8 %), erhöhte AST (2,3 %), erhöhte ALT (1,6 %), erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern, 1,5 %), verminderte Zahl der weißen Blutkörperchen (1,2 %), erhöhte Lipase (0,9 %), erhöhtes Bilirubin (0,7 %), erhöhte Triglyceride (nüchtern, 0,6 %), vermindertes Hämoglobin (0,1 %), verminderte Thrombozytenzahl (0,1 %) und erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern, 0,1 %).

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei mit Rilpivirin behandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden, sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeiten aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben.

**Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten, HIV-1-infizierten und mit Rilpivirin behandelten erwachsenen Patienten berichtet wurden  
(gepoolte Daten aus der 96-Wochen-Analyse der Phase-3-Studien ECHO und THRIVE)**  
N = 686

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen (Rilpivirin + 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 (nüchtern)
Psychiatrische Erkrankungen	sehr häufig	Schlaflosigkeit
	häufig	anomale Träume Depressionen Schlafstörungen depressive Verstimmung
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen Schwindel
	häufig	Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig	Übelkeit erhöhte Pankreasamylase
	häufig	Bauchschmerzen Erbrechen erhöhte Lipase abdominelle Beschwerden Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr häufig	erhöhte Transaminasen
	häufig	erhöhtes Bilirubin
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	häufig	Hautausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Erschöpfung (Fatigue)
--------------------------------------------------------------------	--------	-----------------------

BR = Basisregime  
N = Anzahl der Patienten

#### *Laborwert-Anomalien*

Im Rilpivirin-Arm der 96-Wochen-Analyse der Phase-3-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.

#### Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

##### *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der cART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) 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 Jahre)

##### *TMC278-C213 Kohorte 1*

Die Sicherheitsbeurteilung beruht auf der Woche-48-Analyse der einarmigen offenen Phase-2-Studie TMC278-C213 Kohorte 1; hierbei erhielten 36 antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte jugendliche Patienten, die mindestens 32 kg wogen, Rilpivirin (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, in der Studie TMC278-C213 Kohorte 1 gemeldeten 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.

In der Woche-240-Analyse der Studie TMC278-C213 Kohorte 1 bei Jugendlichen wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

#### Kinder und Jugendliche (2 bis unter 12 Jahre)

##### *TMC278-C213 Kohorte 2*

Die Kohorte 2 der einarmigen, offenen Phase-2-Studie TMC278-C213 war dazu ausgelegt, die Sicherheit der nach Körpergewicht angepassten Rilpivirin-Dosen von 12,5, 15 und 25 mg einmal täglich bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten (6 bis unter 12 Jahre alt und mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg) zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.1). Die mediane Dauer der Exposition der Patienten bei der Analyse in Woche 48 (einschließlich Verlängerung nach Woche 48) betrug 69,5 (Bereich 35 bis 218) Wochen.

Alle Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer. Bei mindestens 2 Teilnehmern wurden folgende Nebenwirkungen unabhängig vom Schweregrad gemeldet: verminderter Appetit (3/18, 16,7 %), Erbrechen (2/18, 11,1 %), erhöhte ALT (2/18, 11,1 %), erhöhte AST (2/18, 11,1 %) und Hautausschlag (2/18, 11,1 %). Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Erwachsenen wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert.

## **TMC278HTX2002**

Die einarmige, offene Phase-2-Studie TMC278HTX2002 war dazu ausgelegt, die Sicherheit der nach Körpergewicht angepassten Rilpivirin-Dosen von 12,5, 15 und 25 mg einmal täglich bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Patienten (2 bis unter 12 Jahre alt und mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg) zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.1). Die mediane Dauer der Exposition der Patienten bei der Analyse in Woche 48 betrug 48,4 (Bereich 47 bis 52) Wochen.

Alle Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer. Bei mindestens 2 Teilnehmern wurden unabhängig vom Schweregrad folgende Nebenwirkungen gemeldet: Erbrechen (4/26, 15,4 %), Bauchschmerzen (3/26, 11,5 %), Übelkeit (2/26, 7,7 %), erhöhte ALT (3/26, 11,5 %), erhöhte AST (2/26, 7,7 %) und verminderter Appetit (2/26, 7,7 %). Es gab keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Erwachsenen wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rilpivirin bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 14 kg ist nicht erwiesen.

### Sonstige spezielle Patientengruppen

#### *Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion*

Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virusinfektion, die Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die Rilpivirin erhielten und nicht koinfiziert waren. Dies wurde ebenfalls im Efavirenz-Arm beobachtet. Die pharmakokinetische Verfügbarkeit 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 anzusegnen.

## **4.9 Überdosierung**

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit EDURANT. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen mit Rilpivirin beim Menschen vor. Symptome einer Überdosierung können Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und/oder anomale Träume einschließen. Die Behandlung einer Überdosierung mit Rilpivirin besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und des EKGs (QT-Intervall) sowie der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten. Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder – soweit vorhanden – nach den Empfehlungen des jeweiligen Giftinformationszentrums richten. 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, 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  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ .

## 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<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-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 Rilpivirin 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<sub>50</sub>-Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und Gruppe O mit EC<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-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 Wirksamkeitsanalysen. In der gepoolten Woche-48-Resistenzanalyse der Phase-3-Studien lagen für 62 von insgesamt 72 Fällen mit virologischem Versagen im Rilpivirin-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 Rilpivirin- 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.

### *Bei nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren*

In der Woche-240-Resistenzanalyse der TMC278-C213 Kohorte 1 wurden bei 46,7 % (7/15) der Patienten mit virologischem Versagen und genotypischen Daten nach Studienbeginn Rilpivirinresistenz-assoziierte Mutationen (RAMs) festgestellt. Alle Patienten mit Rilpivirin-RAMs hatten außerdem mindestens 1 behandlungsbedingte NRTI-RAM zum letzten Zeitpunkt nach Studienbeginn mit genotypischen Daten.

### *Bei nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren*

In der abschließenden Resistenzanalyse der TMC278-C213 Kohorte 2 wurden bei 83,3 % (5/6) der Patienten mit genotypischen Daten nach Studienbeginn Rilpivirin-RAMs festgestellt. Von diesen traten 2/6 innerhalb der ersten 48 Wochen auf, und 4 Teilnehmer mit Rilpivirin-RAMs hatten außerdem mindestens 1 behandlungsbedingte NRTI-RAM zum letzten Zeitpunkt nach Studienbeginn mit genotypischen Daten.

### *Bei virologisch supprimierten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren*

In der Studie TMC278HTX2002 kam es bei keinem der Teilnehmer zu einem virologischen Versagen und es wurde keine behandlungsbedingte Resistenz beobachtet.

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 ( $FC \leq BCO$ ) 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-3-Studien (ECHO und THRIVE) zeigten 42 der 86 Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin eine behandlungsbedingte Resistenz gegen Rilpivirin (Genotyp-Analyse). Bei diesen Patienten wurden folgende phänotypische Kreuzresistenzen gegen andere NNRTIs beobachtet: gegen Etravirin 32/42, gegen Efavirenz 30/42 und gegen Nevirapin 16/42. Von den Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100\,000$  Kopien/ml zeigten 9 von 27 Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin 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 Rilpivirin 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 Rilpivirin-Dosen von 75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich an gesunden Erwachsenen betragen 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 Rilpivirin führt 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 Rilpivirin beobachtet wurde.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Erwachsene

##### *Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten*

Die Evidenz für die Wirksamkeit von Rilpivirin basiert auf den 96-Wochen-Daten der beiden randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-3-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 Ansprechraten [bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)] bei Patienten, die einmal täglich 25 mg Rilpivirin 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 Rilpivirin 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  $\geq 5\ 000$  Kopien/ml eingeschlossen und auf Empfindlichkeit gegenüber N(t)RTIs und auf Abwesenheit spezifischer mit NNRTI-Resistenz-assozierter 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 Rilpivirin-Arm und dem Efavirenz-Arm abgeglichen. Tabelle 4 zeigt ausgewählte demografische und Ausgangs-Krankheitsmerkmale der Patienten im Rilpivirin- und im Efavirenz-Arm.

**Tabelle 4: Ausgangs-Krankheitsmerkmale der antiretroviral nicht vorbehandelten, mit HIV-1-infizierten, erwachsenen Teilnehmern aus den ECHO- und THRIVE-Studien (gepoolte Analyse)**

	<b>Gepoolte Daten aus den ECHO- und THRIVE-Studien</b>	
	<b>Rilpivirin + BR N = 686</b>	<b>Efavirenz + BR N = 682</b>
<b>Ausgangs-Krankheitsmerkmale</b>		
Mediane Ausgangs-Plasma-HIV-1-RNA (Bereich), $\log_{10}$ Kopien/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Mediane Ausgangs-CD4+-Zellzahl (Bereich), $\times 10^6$ 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	80,2 %	80,1 %
Zidovudin plus Lamivudin	14,7 %	15,1 %
Abacavir plus Lamivudin	5,1 %	4,8 %

BR = Basisregime

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse nach 48 und 96 Wochen für Patienten, die mit Rilpivirin und Patienten, die mit Efavirenz behandelt wurden, aus den gepoolten Daten der ECHO- und THRIVE-Studien. In Woche 96 war die Ansprechraten (bestätigte, nicht nachweisbare Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) zwischen dem Rilpivirin-Arm und dem Efavirenz-Arm vergleichbar. In Woche 96 war das Auftreten von virologischem Versagen im Rilpivirin-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 Rilpivirin-Arm. Die meisten Abbrüche traten während der ersten 48 Wochen der Behandlung auf.

**Tabelle 5: 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		
	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Beobachteter Unterschied (95 % KI) <sup>±</sup>	Rilpivirin + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Beobachteter Unterschied (95 % KI) <sup>±</sup>
Ansprechen (bestätigte < 50 HIV-1- RNA- Kopien/ml) <sup>\$#</sup>	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 <sup>†</sup>						
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.
Therapieab- bruch 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.
Therapieab- bruch nicht aufgrund eines UE <sup>¶</sup>	4,5 % (31/686)	5,7 % (39/682)	k. A.	7,0 % (48/682)	8,1 % (55/682)	k. A.
<b>Ansprechen nach Subkategorie</b>						
<b>Nach NRTI-Basisregime</b>						
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)

<b>Nach Ausgangsviruslast (Kopien/ml)</b>						
≤ 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)
<b>Nach Ausgangs-CD4+-Zellzahl (x 10<sup>6</sup> Zellen/l)</b>						
< 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 = Basisregime; KI = Konfidenzintervall; 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 ein virologisches Ansprechen gezeigt haben) 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 gepoolten Analyse der ECHO- und THRIVE-Studien +228 x 10<sup>6</sup> Zellen/l im Rilpivirin-Arm und +219 x 10<sup>6</sup> 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 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Resistenzergebnisse nach verwendetem NRTI-Basisregime  
(gepoolte Daten der ECHO- und THRIVE-Studien in der Woche-96-Resistenzanalyse)**

	Tenofovir/ Emtricitabin	Zidovudin/ Lamivudin	Abacavir/ Lamivudin	Alle*
<b>Rilpivirin-behandelt</b>				
Resistenz <sup>#</sup> 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)
<b>Efavirenz- behandelt</b>				
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 Rilpivirin und 30, 10 und 2 für Efavirenz bzw. die Tenofovir/Emtricitabin-, Zidovudin/Lamivudin- und Abacavir/Lamivudin-Regimes.

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

Bei den Patienten, bei denen die Therapie mit Rilpivirin versagt hat und die eine Resistenz gegen Rilpivirin entwickelt haben, wurde gewöhnlich eine Kreuzresistenz gegen andere NNRTIs (Etravirin, Efavirenz, Nevirapin) beobachtet.

Die Studie TMC278-C204 war eine randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-2b-Studie mit HIV-1-infizierten, nicht antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten. Die Studie bestand aus 2 Teilen: einem ersten partiell verblindeten Dosisfindungsteil (Rilpivirin-Dosen verblindet) über 96 Wochen, gefolgt von einem offenen Langzeitteil. Nachdem die Dosis für die Phase-3-Studien festgelegt worden war, wurden im offenen Teil der Studie alle Patienten, die ursprünglich zu einer der drei Dosierungen von Rilpivirin randomisiert wurden, zusätzlich zu einem BR mit 25 mg Rilpivirin 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  $\geq 5\,000$  -Kopien/ml im Plasma aufwiesen, zuvor  $\leq 2$  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-assozierter Mutationen gescreent waren.

Nach 96 Wochen betrug der Anteil der Patienten mit  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml, die 25 mg Rilpivirin erhielten ( $N = 93$ ) 76 % im Vergleich zu 71 % der Patienten ( $N = 89$ ), die Efavirenz erhielten. Bei den Patienten, die 25 mg Rilpivirin erhielten, stieg die CD4+-Zellzahl vom Ausgangswert aus im Mittel um  $146 \times 10^6$  Zellen/l und bei den Patienten, die Efavirenz erhielten, um  $160 \times 10^6$  Zellen/l.

74 % der Patienten, die Rilpivirin 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

#### *Bei nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren*

In der einarmigen offenen Phase-2-Studie TMC278-C213 Kohorte 1 wurde bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten, die mindestens 32 kg wogen, die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rilpivirin 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  $414 \times 10^6$  Zellen/l (Bereich: 25 bis  $983 \times 10^6$  Zellen/l).

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse des virologischen Ansprechens aus Woche 48 und Woche 240 der Studie TMC278-C213 Kohorte 1 zusammen. Sechs Studienteilnehmer brachen die Studie wegen virologischen Versagens bis Woche 48 ab, 3 Studienteilnehmer brachen nach Woche 48 ab; 1 Studienteilnehmer brach wegen eines unerwünschten Ereignisses in Woche 48 ab und kein weiterer Studienteilnehmer brach wegen unerwünschter Ereignisse in der 240-Wochen-Analyse ab.

**Tabelle 7: Virologisches Ansprechen von jugendlichen Teilnehmern in der TMC278-C213 Kohorte 1 – Daten aus der Woche-48- und Woche-240-Analyse; ITT-TLOVR\***

	<b>Woche 48 N = 36</b>	<b>Woche 240 N = 32</b>
Ansprechen (bestätigte $< 50$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) <sup>§</sup>	72,2 % (26/36)	43,8 % (14/32)
$\leq 100\,000$	78,6 % (22/28)	48 % (12/25)

> 100 000	50 % (4/8)	28,6 % (2/7)
Fehlendes Ansprechen		
Virologisches Versagen <sup>‡</sup>		
Insgesamt	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)
Erhöhung der CD4+-Zellzahl (Mittelwert)	201,2 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l	113,6 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l

N = Anzahl der Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe.

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

§ Studienteilnehmer mit virologischem Ansprechen (zwei aufeinanderfolgende Viruslastmessungen von < 50 Kopien/ml), das bis einschließlich Woche 48 und Woche 240 anhielt.

‡ Virologisches Versagen in der Wirksamkeitsanalyse: Schließt Studienteilnehmer ein, die Rebounder waren (bestätigte Viruslast ≥ 50 Kopien/ml, nachdem sie ein virologisches Ansprechen gezeigt haben) oder die nie supprimiert waren (keine bestätigte Viruslast < 50 Kopien/ml, entweder andauernd oder die die Studie aufgrund mangelnder oder verlorengegangener Wirksamkeit abgebrochen haben).

#### *Nicht vorbehandelte pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren*

Die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der nach Körpergewicht angepassten Rilpivirin-Dosen von 12,5, 15 und 25 mg einmal täglich in Kombination mit einem vom Prüfarzt ausgewählten BR mit zwei NRTIs wurden in der Studie TMC278-C213 Kohorte 2 untersucht, einer einarmigen, offenen Phase-2-Studie bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg. Die Analyse in Woche 48 umfasste 18 Studienteilnehmer, 17 (94,4 %) Studienteilnehmer schlossen den 48-wöchigen Behandlungszeitraum ab und 1 (5,6 %) Studienteilnehmer brach die Studie vorzeitig ab, da ein virologischer Endpunkt erreicht wurde. Die 18 Studienteilnehmer hatten ein medianes Alter von 9,0 Jahren (Bereich: 6 bis 11 Jahre) und das mediane Ausgangsgewicht betrug 25 kg (Bereich: 17 bis 51 kg). 88,9 % waren Schwarze und 38,9 % waren weiblich. Der Ausgangswert der Viruslast im Plasma betrug im Median 55 400 (Bereich 567–149 000) Kopien/ml und der mediane absolute Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug 432,5 × 10<sup>6</sup> Zellen/l (Bereich 12–2 068 × 10<sup>6</sup> Zellen/l).

Die Anzahl der Studienteilnehmer mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 betrug 13/18 (72,2 %), während 3/18 (16,7 %) Studienteilnehmer in Woche 48 ≥ 50 Kopien HIV-1-RNA/ml aufwiesen. Bei zwei Studienteilnehmern fehlten die Viruslastdaten in Woche 48, die Studienteilnehmer blieben jedoch in der Studie. Die Viruslast bei diesen beiden Teilnehmenden betrug nach Woche 48 < 50 Kopien/ml. Der mediane Anstieg der CD4+-Zellzahl betrug in Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert 220 × 10<sup>6</sup> Zellen/l (Bereich -520 bis 635 × 10<sup>6</sup> Zellen/l).

#### *Virologisch supprimierte pädiatrische Patienten (im Alter von 2 bis unter 12 Jahren)*

Die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der nach Körpergewicht angepassten Rilpivirin-Dosen von 12,5, 15 und 25 mg einmal täglich in Kombination mit einem vom Prüfarzt ausgewählten BR wurden in der Studie TMC278HTX2002 untersucht, einer einarmigen, offenen Phase-2-Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Kindern im Alter von 2 bis unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg. Alle Studienteilnehmer schlossen die 48-wöchige Behandlung ab.

Die 26 Studienteilnehmer waren im Median 9,9 Jahre alt und zu 61,5 % männlich, 50 % waren Schwarze, 26,9 % Asiaten und 23,1 % Weiße. Das mediane Ausgangsgewicht betrug 28,1 kg (Bereich 16 bis 60 kg). Bei 25 (96,2 %) Studienteilnehmern war zum Studienbeginn keine HIV-1-Viruslast im Plasma nachweisbar (< 50 Kopien/ml), und 1 (3,8 %) Teilnehmender wies eine Plasmaviruslast mit einem Ausgangswert von ≥ 50 Kopien/ml (125 Kopien/ml) auf. Der mediane absolute Ausgangswert der CD4+-Zellzahl betrug 881,5 × 10<sup>6</sup> Zellen/l (Bereich: 458 bis 1 327 × 10<sup>6</sup> Zellen/l).

Alle 26 mit Rilpivirin (in Kombination mit BR) behandelten Studienteilnehmer waren in Woche 48 virologisch supprimiert (Plasma-Viruslast < 50 Kopien/ml). Die mediane Veränderung der CD4+-

Zellzahl betrug in Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert  $-27,5 \times 10^6$  Zellen/l (Bereich:  $-275$  bis  $279 \times 10^6$  Zellen/l).

### *Schwangerschaft*

Rilpivirin wurde in Kombination mit einem Basisregime in einer klinischen Studie mit 19 schwangeren Frauen im zweiten und dritten Trimenon sowie nach der Geburt untersucht. Die Pharmakokinetikdaten zeigen, dass die Gesamtverfügbarkeit (AUC) von Rilpivirin als Teil eines antiretroviral Regimes während der Schwangerschaft etwa 30 % niedriger war als nach der Geburt (6-12 Wochen). Das virologische Ansprechen blieb während der Studie im Allgemeinen erhalten: von den 12 Patientinnen, die die Studie abschlossen, waren 10 Patientinnen bei Studienende supprimiert; bei den anderen 2 Patientinnen wurde ein Anstieg der Viruslast erst nach der Geburt beobachtet, bei mindestens einer der Patientinnen aufgrund einer vermutlich suboptimalen Adhärenz. Bei keinem der 10 Neugeborenen der Mütter, die die Studie abschlossen und für die der HIV-Status verfügbar war, fand eine Mutter-Kind-Übertragung statt. Rilpivirin wurde während der Schwangerschaft und nach der Geburt gut vertragen. Es ergaben sich keine neuen Sicherheitserkenntnisse verglichen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Rilpivirin bei HIV-1-infizierten Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Rilpivirin wurden an gesunden erwachsenen Studienteilnehmern sowie an antiretroviral nicht vorbehandelten und an virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Patienten  $\geq 6$  Jahren mit einem Körpergewicht  $\geq 16$  kg untersucht. Die Rilpivirin-Verfügbarkeit 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 Bioverfügbarkeit 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 der in Wasser aufgelösten 2,5-mg-Tabletten im Nüchternzustand bzw. nach Joghurtverzehr führte zu einer um 31 % bzw. 28 % geringeren Verfügbarkeit im Vergleich zur Einnahme nach einer kalorisch normalen Mahlzeit (533 kcal). Die Einnahme von EDURANT im Nüchternzustand oder nur mit einem nahrhaften Getränk oder mit Joghurt 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. zerebrospinaler 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  $^{14}\text{C}$ -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*

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 16 kg, welche das empfohlene gewichtsbasierte Dosierungsregime von Rilpivirin erhielten, war mit der bei nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen vergleichbar oder höher (d. h. die AUC ist 39 % höher, basierend auf dem pharmakokinetischen Modell).

Die Pharmakokinetik von Rilpivirin bei pädiatrischen Patienten unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 16 kg wurde nicht formell bei Patienten untersucht.

### *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-Verfügbarkeit 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).

#### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

Die Verfügbarkeit an Gesamt-Rilpivirin nach Einnahme von 25 mg Rilpivirin einmal täglich als Teil eines antiretroviralen Regimes war während der Schwangerschaft (sowie im 2. und 3. Trimenon) geringer als nach der Geburt (siehe Tabelle 8). Die Abnahme der pharmakokinetischen Parameter für ungebundenes (d. h. aktives) Rilpivirin während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase war weniger deutlich als für das Gesamt-Rilpivirin.

Bei Frauen, die 25 mg Rilpivirin einmal täglich während des 2. Trimenons der Schwangerschaft erhielten, waren die  $C_{\max}$ -,  $AUC_{24h}$ - bzw.  $C_{\min}$ -Werte für das Gesamt-Rilpivirin intraindividuell im Mittel 21 %, 29 % bzw. 35 % niedriger als nach der Geburt; im 3. Trimenon der Schwangerschaft waren die  $C_{\max}$ -,  $AUC_{24h}$ - bzw.  $C_{\min}$ -Werte 20 %, 31 % bzw. 42 % niedriger als nach der Geburt.

**Tabelle 8: Pharmakokinetik-Ergebnisse für Gesamt-Rilpivirin nach Anwendung von 25 mg Rilpivirin einmal täglich als Teil eines antiretroviralen Regimes während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft sowie nach der Geburt**

Pharmakokinetik für Gesamt-Rilpivirin (Mittelwert $\pm$ SD, $t_{\max}$ : Median [Bereich])	Nach der Geburt (6-12 Wochen) (n = 11)	2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 15)	3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 13)
$C_{\min}$ , ng/ml	84,0 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
$C_{\max}$ , ng/ml	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 47,5
$t_{\max}$ , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	2 714 $\pm$ 1 535	1 792 $\pm$ 711	1 762 $\pm$ 662

### 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 Verfügbarkeit (auf Grundlage der AUC) mit den embryofetalen *No-Observed-Adverse-Effect-Levels* (NOAELs) bei Ratten und Kaninchen war 15- bzw. 70-fach höher als die Verfügbarkeit bei Menschen (über 12 Jahre alt) bei der empfohlenen Dosis.

#### 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 betrug die systemische Verfügbarkeit von Rilpivirin (auf Grundlage der AUC) bezogen auf die beim Menschen erwartete Verfügbarkeit bei der empfohlenen Dosis mehr als das 12-Fache (Mäuse) und mehr als das 1,4-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**

Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Lactose-Monohydrat  
Mannitol (E 421)  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Polysorbat 20  
Povidon K30 (E 1201)  
Natriumlaurylsulfat (E 487)  
Natriumstearylfumarat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Perforierte, kindergesicherte Alu/Alu-Einzeldosis-Blisterpackung mit in die Innenschicht eingebettetem Trockenmittel und einer abziehbaren Alu-Papier-Deckelfolie. Jede Blisterpackung enthält 10 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Jeder Karton enthält 90 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

### **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(N)**

EU/1/11/736/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. November 2011  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Juli 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND  
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR  
DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND  
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Janssen-Cilag S.p.A.  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

EDURANT 25 mg Filmtabletten  
Rilpivirin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.  
Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/736/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

edurant 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

EDURANT 25 mg Filmtabletten  
Rilpivirin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/736/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON 2,5 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

EDURANT 2,5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Rilpivirin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 2,5 mg Rilpivirin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

In Flüssigkeit auflösen

Nicht kauen

Nicht im Ganzen schlucken

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/736/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch. B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

edurant 2,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN**

**BLISTERPACKUNG 2,5 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

EDURANT 2,5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Rilpivirin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### EDURANT 25 mg Filmtabletten Rilpivirin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist EDURANT und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von EDURANT beachten?
3. Wie ist EDURANT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist EDURANT aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist EDURANT und wofür wird es angewendet?**

EDURANT enthält Rilpivirin, das zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV) angewendet wird. Es gehört zu einer Gruppe von HIV-Arzneimitteln, die als Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden. Die Wirkung von EDURANT beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper.

**EDURANT wird in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln** angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die mit HIV infiziert sind.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von EDURANT beachten?**

**EDURANT darf nicht eingenommen werden,** wenn Sie allergisch gegen Rilpivirin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

**Nehmen Sie EDURANT nicht in Kombination mit einem der folgenden Arzneimittel ein,** weil diese die Wirkweise von EDURANT oder des anderen Arzneimittels beeinflussen können:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifampicin und Rifapentine (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose)
- Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol (Protonenpumpenhemmer sind Arzneimittel zur Vermeidung und Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen oder Säure-refluxkrankheit)
- Dexamethason (ein Corticosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird), wenn eingenommen oder injiziert, außer bei einer Behandlung mit einer Einzeldosis

- Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird).

Wenn Sie eines der obigen Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt nach Alternativen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie EDURANT einnehmen.

EDURANT ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Es ist Teil einer Behandlung, die die Anzahl der Viren im Blut verringert.

EDURANT wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten angewendet, die 65 Jahre oder älter waren. Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie EDURANT anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

### **Informieren Sie Ihren Arzt über Ihren Zustand**

Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber**, einschließlich Hepatitis B und/oder C, und/oder **Probleme mit Ihren Nieren** haben oder früher hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Leber- oder Nierenerkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie EDURANT einnehmen können.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** bemerken (zum Beispiel Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche). Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher bestanden haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körnergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklagen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die einen lebensgefährlichen unregelmäßigen Herzschlag (Torsade de Pointes) auslösen können.

### **Kinder**

EDURANT soll nicht bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 14 kg angewendet werden, weil es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von EDURANT zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Sie müssen EDURANT zusammen mit anderen HIV-Arzneimitteln einnehmen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche HIV-Arzneimittel mit EDURANT kombiniert werden können. Zusammen werden Sie entscheiden, welche Kombination am besten zu Ihren Bedürfnissen passt. Befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes.

Einige Arzneimittel können Auswirkungen auf die Konzentrationen von EDURANT im Blut haben, wenn sie gleichzeitig mit EDURANT eingenommen werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

**Es wird nicht empfohlen, EDURANT mit anderen Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) wie Delavirdin, Efavirenz, Etravirin und Nevirapin zu kombinieren.**

**Die Wirkungen von EDURANT oder anderen Arzneimitteln könnten beeinflusst werden**, wenn Sie EDURANT zusammen mit irgendeinem der folgenden Arzneimittel einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- Rifabutin (ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen). Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, während Sie EDURANT einnehmen, lesen Sie bitte sorgfältig die „Hinweise für die richtige Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg)“ in Abschnitt 3 zur Einnahme von EDURANT durch.
- Clarithromycin, Erythromycin (Antibiotika)
- Cimetidin, Famotidin, Nizatidin, Ranitidin ( $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Magen- oder Darmgeschwüren oder zur Linderung von Sodbrennen aufgrund von Säurerreflux). Wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen, lesen Sie bitte aufmerksam die Einnahmehinweise unter Abschnitt 3 „Hinweise für die richtige Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg)“.
- Antazida (Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten in Zusammenhang mit der Magensäure; zum Beispiel Aluminium-/Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat). Wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen, lesen Sie bitte aufmerksam die Einnahmehinweise unter Abschnitt 3 „Hinweise für die richtige Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg)“.
- Methadon (zur Behandlung eines Rauschgiftentzugs und Abhängigkeit)
- Dabigatranetexilat (Antikoagulant).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der oben genannten Arzneimittel einnehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Schwangere sollen die Anwendung von EDURANT mit ihrem Arzt besprechen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei manchen Patienten können während der Behandlung mit EDURANT Müdigkeit, Schwindel oder Schläfrigkeit auftreten. Fahren Sie kein Auto oder bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich während der Behandlung mit EDURANT müde, schwindelig oder schlafig fühlen.

### **EDURANT enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie EDURANT daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **EDURANT enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist EDURANT einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## **Hinweise für die richtige Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg)**

EDURANT ist auch als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder und Jugendliche von 2 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg und weniger als 25 kg erhältlich (**siehe separate Hinweise zur Anwendung**). Filmtabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind nicht gleichwertig. Ersetzen Sie die 25-mg-Filmtablette nicht durch zehn 2,5-mg-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Die empfohlene Dosis von EDURANT beträgt eine Tablette einmal am Tag.

**EDURANT muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden.** Eine Mahlzeit ist wichtig, um die richtigen Wirkstoffspiegel in Ihrem Körper zu erreichen. Ein nahrhaftes Getränk (z. B. proteinreich) allein ersetzt eine Mahlzeit nicht.

Es gibt vier Situationen, die besondere Aufmerksamkeit erfordern:

1. **Wenn Sie Rifabutin** (ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen) einnehmen, nehmen Sie zwei Tabletten EDURANT einmal täglich ein. Wenn Sie aufhören, Rifabutin einzunehmen, nehmen Sie eine Tablette EDURANT einmal täglich ein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.
2. **Wenn Sie ein Antazidum** (ein Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten in Zusammenhang mit der Magensäure wie etwa Aluminium- /Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat) einnehmen. Nehmen Sie das Antazidum mindestens 2 Stunden vor oder frühestens 4 Stunden nach EDURANT ein (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von EDURANT zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
3. **Wenn Sie einen H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten** (ein Arzneimittel zur Behandlung von Magen- oder Darmgeschwüren oder zur Linderung von Sodbrennen aufgrund von Säureresidualfluss wie etwa Cimetidin, Famotidin, Nizatidin oder Ranitidin) einnehmen. Nehmen Sie den H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten mindestens 12 Stunden vor oder frühestens 4 Stunden nach EDURANT ein (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von EDURANT zusammen mit anderen Arzneimitteln“). H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten sollten nicht zweimal täglich eingenommen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über ein alternatives Einnahmeschema.
4. **Wenn Sie Didanosin** (ein Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen) einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Didanosin sollte auf nüchternen Magen mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme von EDURANT (das mit einer Mahlzeit eingenommen werden muss) angewendet werden.

### **Öffnen des kindergesicherten Verschlusses**



Die Flasche ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen. Er wird geöffnet, indem der Schraubverschluss nach unten gedrückt und dabei gegen den Uhrzeigersinn gedreht wird.

### **Wenn Sie eine größere Menge von EDURANT eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker. Im Fall einer Überdosierung können Sie Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und/oder anomale Träume bekommen.

### **Wenn Sie die Einnahme von EDURANT vergessen haben**

Wenn Sie dies **innerhalb von 12 Stunden** Ihrer gewöhnlichen Einnahmezeit von EDURANT bemerken, müssen Sie die Tablette sobald als möglich einnehmen. Die EDURANT-Tablette muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wie gewohnt ein. Wenn Sie die Einnahme länger als **12 Stunden** vergessen haben, lassen Sie sie aus, und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie sich innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von EDURANT erbrechen, nehmen Sie eine weitere Tablette mit einer Mahlzeit ein. Wenn Sie sich später als 4 Stunden nach der Einnahme von EDURANT erbrechen, müssen Sie bis zu Ihrer nächsten planmäßigen Tablettenannahme keine weitere Tablette einnehmen.

Nehmen Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt, wenn Sie unsicher sind, was zu tun ist, wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen oder sich erbrochen haben.

#### **Beenden Sie die Einnahme von EDURANT nicht**

Eine HIV-Behandlung führt nicht zur Heilung der HIV-Infektion! Beenden Sie die Einnahme von EDURANT nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen. Brechen Sie die Behandlung mit EDURANT oder Ihren übrigen HIV-Medikamenten nicht ab, auch wenn Sie sich besser fühlen. Sonst kann sich das Risiko einer Resistenzentwicklung des Virus erhöhen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Schwierigkeiten beim Einschlafen (Schlaflosigkeit)
- Schwindelgefühl
- Veränderungen bei einem der Werte Ihrer Routine-Leberuntersuchungen (Transaminase)
- Anstieg des Cholesterins und/oder der Pankreas-Amylase in Ihrem Blut

##### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- anomale Träume
- Hautausschlag
- Magenschmerzen
- Depression
- Gefühl starker Müdigkeit
- Erbrechen
- Gefühl von Schläfrigkeit
- verringelter Appetit
- Schlafstörungen
- Magenbeschwerden
- depressives Gefühl
- Mundtrockenheit
- verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen und/oder Blutplättchen, Verminderung des Hämoglobins in Ihrem Blut, Anstieg der Triglyceride, Lipase und/oder des Bilirubins in Ihrem Blut

##### **Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):**

- Anzeichen und Symptome einer Entzündung oder Infektion, zum Beispiel Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche (Immunreaktivierungssyndrom)

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist EDURANT aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was EDURANT enthält

- Der Wirkstoff ist: Rilpivirin in Form von Rilpivirinhydrochlorid. Jede EDURANT-Tablette enthält Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 25 mg Rilpivirin.
- Die sonstigen Bestandteile des filmüberzogenen Tablettencorns sind: Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium (E 468), Povidon K30 (E 1201), Polysorbat 20, mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (E 460) und Magnesiumstearat (E 470b). Der Filmüberzug enthält: Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910 6 mPa s (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 3000 und Triacetin (E 1518).

### Wie EDURANT aussieht und Inhalt der Packung

Weiße bis weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „TMC“ auf der einen Seite und „25“ auf der anderen Seite.

Eine Flasche mit kindergesichertem Verschluss enthält 30 Filmtabletten.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
[lt@its.jnj.com](mailto:lt@its.jnj.com)

**България**  
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Tel.: +359 2 489 94 00  
[jjssafety@its.jnj.com](mailto:jjssafety@its.jnj.com)

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

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
[jacdk@its.jnj.com](mailto:jacdk@its.jnj.com)

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
[jancil@its.jnj.com](mailto:jancil@its.jnj.com)

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
[ee@its.jnj.com](mailto:ee@its.jnj.com)

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**  
Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
[contacto@its.jnj.com](mailto:contacto@its.jnj.com)

**France**  
Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
[medisource@its.jnj.com](mailto:medisource@its.jnj.com)

**Hrvatska**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
[jjssafety@JNJCR.JNJ.com](mailto:jjssafety@JNJCR.JNJ.com)

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
[medinfo@its.jnj.com](mailto:medinfo@its.jnj.com)

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
[janssen@vistor.is](mailto:janssen@vistor.is)

**Luxembourg/Luxemburg**  
Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
[janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com)

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
[janssenhu@its.jnj.com](mailto:janssenhu@its.jnj.com)

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
[janssen@jacnl.jnj.com](mailto:janssen@jacnl.jnj.com)

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
[jacno@its.jnj.com](mailto:jacno@its.jnj.com)

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

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

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

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

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
[JNJ-SI-safety@its.jnj.com](mailto:JNJ-SI-safety@its.jnj.com)

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

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

**Κύπρος**  
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **EDURANT 2,5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Rilpivirin**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie (oder Ihr Kind) mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen (oder Ihrem Kind) persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie (oder Ihr Kind).
- Wenn Sie (oder Ihr Kind) Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Informationen in dieser Packungsbeilage sind für Sie bzw. Ihr Kind bestimmt – wir verwenden in dieser Packungsbeilage aber nur die Anrede „Sie“.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist EDURANT und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von EDURANT beachten?
3. Wie ist EDURANT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist EDURANT aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist EDURANT und wofür wird es angewendet?**

EDURANT enthält „Rilpivirin“, das zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV) angewendet wird. Es gehört zu einer Gruppe von HIV-Arzneimitteln, die als Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) bezeichnet werden. Die Wirkung von EDURANT beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren im Körper.

**EDURANT wird in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln** angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 2 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg und unter 25 kg, die mit HIV infiziert sind.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von EDURANT beachten?**

**EDURANT darf nicht eingenommen werden**, wenn Sie allergisch gegen Rilpivirin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

**Nehmen Sie EDURANT nicht in Kombination mit einem der folgenden Arzneimittel ein**, weil diese die Wirkweise von EDURANT oder des anderen Arzneimittels beeinflussen können:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Vermeidung von Krampfanfällen)
- Rifampicin und Rifapentin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter bakterieller Infektionen, wie etwa Tuberkulose)
- Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol (Protonenpumpenhemmer sind Arzneimittel zur Vermeidung und Behandlung von Magengeschwüren, Sodbrennen oder Säure-refluxkrankheit)

- Dexamethason (ein Corticosteroid, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie Entzündungen und allergischen Reaktionen angewendet wird), wenn eingenommen oder injiziert, außer bei einer Behandlung mit einer Einzeldosis
- Produkte, die Johanniskraut enthalten (ein pflanzliches Mittel, das bei Depressionen angewendet wird).

Nehmen Sie EDURANT nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie EDURANT einnehmen. Fragen Sie Ihren Arzt nach Alternativen zu den oben aufgeführten Arzneimitteln.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie mit der Einnahme von EDURANT beginnen.

EDURANT ist kein Heilmittel gegen eine HIV-Infektion. Es ist Teil einer Behandlung, die die Anzahl der Viren im Blut verringert.

### **Informieren Sie Ihren Arzt über Ihren Zustand**

Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Probleme mit Ihrer Leber**, einschließlich Hepatitis B und/oder C, und/oder **Probleme mit Ihren Nieren** haben oder früher hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Leber- oder Nierenerkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie EDURANT einnehmen können.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** bemerken (zum Beispiel Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche). Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher bestanden haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körnergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die einen lebensgefährlichen unregelmäßigen Herzschlag (Torsade de Pointes) auslösen können.

### **Kinder**

Verwenden Sie EDURANT nicht bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 14 kg, weil es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von EDURANT zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Sie müssen EDURANT zusammen mit anderen HIV-Arzneimitteln einnehmen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche HIV-Arzneimittel mit EDURANT kombiniert werden können. Zusammen werden Sie entscheiden, welche Kombination am besten zu Ihren Bedürfnissen passt. Befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes.

Einige Arzneimittel können Auswirkungen auf die Konzentrationen von EDURANT im Blut haben, wenn sie gleichzeitig mit EDURANT eingenommen werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

**Es wird nicht empfohlen, EDURANT mit anderen Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) wie Delavirdin, Efavirenz, Etravirin und Nevirapin zu kombinieren.**

**Die Wirkungen von EDURANT oder anderen Arzneimitteln könnten beeinflusst werden**, wenn Sie EDURANT zusammen mit irgendeinem der folgenden Arzneimittel einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- Antibiotika wie Clarithromycin, Erythromycin
- Cimetidin, Famotidin, Nizatidin, Ranitidin ( $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Magen- oder Darmgeschwüren oder zur Linderung von Sodbrennen aufgrund von Säurerreflux). Wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen, lesen Sie bitte aufmerksam die Einnahmehinweise unter Abschnitt 3.
- Antazida (Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten in Zusammenhang mit der Magensäure; zum Beispiel Aluminium-/Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat). Wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen, lesen Sie bitte aufmerksam die Einnahmehinweise unter Abschnitt 3.
- Methadon (zur Behandlung eines Rauschgiftentzugs und Abhängigkeit)
- Dabigatranetexilat (Antikoagulant).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der oben genannten Arzneimittel einnehmen.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Schwangere sollen die Anwendung von EDURANT mit ihrem Arzt besprechen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### **Verkehrstüchtigkeit, Fahrradfahren und Fähigkeit zum Verwenden von Werkzeug oder zum Bedienen von Maschinen**

Bei manchen Patienten können während der Behandlung mit EDURANT Müdigkeit, Schwindel oder Schläfrigkeit auftreten.

- Fahren Sie kein Auto, kein Fahrrad, verwenden Sie keine Werkzeuge und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich während der Behandlung mit EDURANT müde, schwindelig oder schlafelig fühlen.

#### **EDURANT enthält Lactose und Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie EDURANT daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist EDURANT einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen sagen, wie viele EDURANT Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Sie einnehmen sollen. EDURANT Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen müssen in Wasser aufgelöst und zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

- EDURANT ist auch als Filmtablette für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg erhältlich (siehe separate Hinweise zur Anwendung). Filmtabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind nicht gleichwertig. Ersetzen Sie die 25-mg-Filmtablette nicht durch zehn 2,5-mg-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

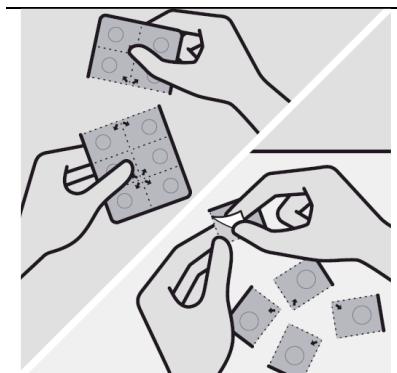
### **Hinweise zur Anwendung**

EDURANT Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen **müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden**. Eine Mahlzeit ist wichtig, damit Ihr Körper die richtige Menge des Arzneimittels erhält. Ein nahrhaftes Getränk (z. B. ein Proteinshake) oder Joghurt allein ersetzt eine Mahlzeit nicht.

Bereiten Sie EDURANT Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen jeden Tag genau nach Anweisung Ihres Arztes zu und nehmen Sie sie anweisungsgemäß ein. Lesen Sie Hinweise zur Anwendung sorgfältig durch, bevor Sie EDURANT Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie viele EDURANT Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Sie abhängig von Ihrem Körpergewicht einnehmen müssen. EDURANT Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen müssen in Wasser aufgelöst werden. Sie dürfen die Tabletten nicht kauen und nicht im Ganzen schlucken.

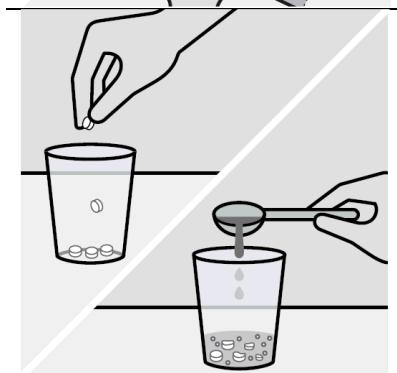
#### **Schritt 1: Vorbereitung des Arzneimittels**

- Zählen Sie die Anzahl der benötigten Tabletten und trennen Sie jede Einheit entlang der gepunkteten Linie von der Blisterpackung ab.
- Drücken Sie die Tabletten nicht aus der Folie, da sie sonst zerbrechen könnten.
- Ziehen Sie die Folie für jede Einheit vorsichtig in Pfeilrichtung ab.



#### **Schritt 2: Die Tabletten in einen Becher geben**

- Geben Sie die Tabletten vorsichtig in einen Becher. Zerdrücken Sie die Tabletten nicht.
- Geben Sie 5 ml (1 Teelöffel) Wasser, das Raumtemperatur hat, in den Becher.
- Schwenken Sie den Becher vorsichtig, um die Tabletten aufzulösen. Die Mischung beginnt trüb auszusehen.



**Wenn Sie etwas von dem Arzneimittel verschütten, wischen Sie es auf. Werfen Sie den Rest des zubereiteten Arzneimittels weg und bereiten Sie eine neue Dosis zu.**

**Sie müssen die Arzneimitteldosis sofort einnehmen.** Wenn Sie das Arzneimittel nicht sofort einnehmen, werfen Sie die Mischung weg und bereiten Sie eine neue Dosis des Arzneimittels zu.

### **Schritt 3: Einnahme des Arzneimittels**

- Nehmen Sie das gesamte zubereitete Arzneimittel sofort ein oder geben Sie zur einfacheren Einnahme weitere 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder folgendes dazu: Milch, Orangensaft oder Apfelmus, das vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht wurde.
- Schwenken Sie den Becher und nehmen Sie das gesamte Arzneimittel sofort ein. Falls notwendig, kann ein Löffel verwendet werden.
- Achten Sie darauf, dass die gesamte Dosis eingenommen wird und kein Arzneimittel in dem Becher zurückbleibt. Geben Sie gegebenenfalls weitere 5 ml (1 Teelöffel) Wasser oder desselben Getränks (Milch, Orangensaft) oder Apfelmus dazu, schwenken Sie den Becher und trinken Sie den Inhalt sofort.

Es gibt drei Situationen, die besondere Aufmerksamkeit erfordern:

1. **Wenn Sie ein Antazidum** (ein Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten in Zusammenhang mit der Magensäure wie etwa Aluminium- /Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat) einnehmen. Nehmen Sie das Antazidum
  - mindestens 2 Stunden vor oder
  - frühestens 4 Stunden nach EDURANT ein (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von EDURANT zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
2. **Wenn Sie einen H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten** (ein Arzneimittel zur Behandlung von Magen- oder Darmgeschwüren oder zur Linderung von Sodbrennen aufgrund von Säurerreflux wie etwa Cimetidin, Famotidin, Nizatidin oder Ranitidin) einnehmen. Nehmen Sie den H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten entweder
  - mindestens 12 Stunden vor oder
  - frühestens 4 Stunden nach EDURANT ein (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von EDURANT zusammen mit anderen Arzneimitteln“). H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten sollten nicht zweimal täglich eingenommen werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über ein alternatives Einnahmeschema.
3. **Wenn Sie Didanosin** (ein Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen) einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Didanosin sollte auf nüchternen Magen
  - mindestens zwei Stunden vor EDURANT oder
  - mindestens vier Stunden nach EDURANT (das mit einer Mahlzeit eingenommen werden muss) eingenommen werden.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von EDURANT eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker. Im Fall einer Überdosierung können Sie Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und/oder anomale Träume bekommen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von EDURANT vergessen haben**

Wenn Sie dies **innerhalb von 12 Stunden** Ihrer gewöhnlichen Einnahmezeit von EDURANT bemerken, müssen Sie die Dosis sobald als möglich einnehmen. Die EDURANT-Tabletten müssen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wie gewohnt ein. Wenn Sie die Einnahme länger als **12 Stunden** vergessen haben, lassen Sie sie aus, und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Nehmen Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt, wenn Sie nicht sicher sind, was zu tun ist, wenn Sie eine Dosis vergessen haben.

#### **Wenn Sie sich nach der Einnahme von EDURANT erbrechen**

Wenn Sie sich innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von EDURANT erbrechen, nehmen Sie eine weitere Dosis mit einer Mahlzeit ein. Wenn Sie sich später als 4 Stunden nach der Einnahme von

EDURANT erbrechen, müssen Sie bis zu Ihrer nächsten planmäßigen Dosiseinnahme keine weitere Dosis einnehmen.

Nehmen Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt, wenn Sie unsicher sind, was zu tun ist, wenn Sie sich nach der Einnahme dieses Arzneimittels erbrochen haben.

### **Beenden Sie die Einnahme von EDURANT nicht**

Eine HIV-Behandlung führt nicht zur Heilung der HIV-Infektion! Beenden Sie die Einnahme von EDURANT nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen. Brechen Sie die Behandlung mit EDURANT oder Ihren übrigen HIV-Medikamenten nicht ab, auch wenn Sie sich besser fühlen. Wenn Sie dies tun, kann sich das Risiko einer Resistenzentwicklung des Virus erhöhen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel absetzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Schwierigkeiten beim Einschlafen (Schlaflosigkeit)
- Schwindelgefühl
- Veränderungen bei einem der Werte Ihrer Routine-Leberuntersuchungen (Transaminase)
- Anstieg des Cholesterins und/oder der Pankreas-Amylase in Ihrem Blut

### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- anomale Träume
- Hautausschlag
- Magenschmerzen
- Depression
- Gefühl starker Müdigkeit
- Erbrechen
- Gefühl von Schläfrigkeit
- verringelter Appetit
- Schlafstörungen
- Magenbeschwerden
- depressives Gefühl
- Mundtrockenheit
- verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen und/oder Blutplättchen, Verminderung des Hämoglobins in Ihrem Blut, Anstieg der Triglyceride, Lipase und/oder des Bilirubins in Ihrem Blut

### **Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):**

- Anzeichen und Symptome einer Entzündung oder Infektion, zum Beispiel Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche (Immunreaktivierungssyndrom)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist EDURANT aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was EDURANT enthält**

- Der Wirkstoff ist: „Rilpivirin“ in Form von „Rilpivirinhydrochlorid“. Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen von EDURANT enthält Rilpivirinhydrochlorid entsprechend 2,5 mg Rilpivirin.
- Die sonstigen Bestandteile der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind Croscarmellose-Natrium (E 468), Lactose-Monohydrat, Mannitol (E 421), mikrokristalline Cellulose (E 460), Polysorbat 20, Povidon K30 (E 1201), Natriumlaurylsulfat (E 487) und Natriumstearylformarat.

### **Wie EDURANT aussieht und Inhalt der Packung**

Weiße bis weiße, runde Tablette mit einem Durchmesser von 6,5 mm und der Prägung „TMC“ auf der einen Seite und „PED“ auf der anderen Seite.

EDURANT 2,5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind in perforierten Alu/Alu-Einzeldosis-Blisterpackungen mit integriertem Trockenmittel und einer abziehbaren Aluminium-Deckelfolie erhältlich. Jede kindergesicherte Blisterpackung enthält 10 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Jeder Karton enthält 90 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
[jjssafety@its.jnj.com](mailto:jjssafety@its.jnj.com)

**Česká republika**

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

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
[jacdk@its.jnj.com](mailto:jacdk@its.jnj.com)

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
[ee@its.jnj.com](mailto:ee@its.jnj.com)

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
[jjssafety@JNJCR.JNJ.com](mailto:jjssafety@JNJCR.JNJ.com)

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
[medinfo@its.jnj.com](mailto:medinfo@its.jnj.com)

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
[lt@its.jnj.com](mailto:lt@its.jnj.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
[janssenhu@its.jnj.com](mailto:janssenhu@its.jnj.com)

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
[janssen@jacnl.jnj.com](mailto:janssen@jacnl.jnj.com)

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
[jacno@its.jnj.com](mailto:jacno@its.jnj.com)

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
[JNJ-SI-safety@its.jnj.com](mailto:JNJ-SI-safety@its.jnj.com)

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

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

**Κύπρος**  
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.