

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EDURANT 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 56 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

Dispergeerbare tabletten

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

Aanpassing van de dosis

Voor patiënten die gelijktijdig rifabutine krijgen, dient de dosis van EDURANT te worden verhoogd naar 50 mg (twee tabletten van elk 25 mg), eenmaal daags in te nemen. Wanneer de gelijktijdige

toediening van rifabutine wordt gestopt, dient de dosis van EDURANT te worden verlaagd naar 25 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.5).

Vergeten dosis

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

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

Bijzondere populaties

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

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

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

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Zwangerschap

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

EDURANT mag niet tegelijk worden toegediend met de volgende geneesmiddelen, aangezien er significante daling kan optreden in de plasmaconcentraties van rilpivirine (als gevolg van inductie van het CYP3A-enzym of door verhoging van de pH in de maag). Dit kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van EDURANT (zie rubriek 4.5):

- de anti-epileptica carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- de antimycobacteriële middelen rifampicine, rifapentine
- protonpompremmers, zoals omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- het systemische glucocorticoïd dexamethason, behalve als een eenmalige dosis
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Virologisch falen en resistentieontwikkeling

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

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

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

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

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

Cardiovasculair

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

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

Immuunreactiveringssyndroom

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

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

Zwangerschap

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

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van EDURANT

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de blootstelling aan rilpivirine beïnvloeden

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

Er is waargenomen dat gelijktijdige toediening van rilpivirine en geneesmiddelen die CYP3A remmen, leidde tot verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine.

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

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van rilpivirine

Het is niet waarschijnlijk dat rilpivirine in de aanbevolen dosis een klinisch relevant effect zal hebben op de blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen.

Rilpivirine remt P-glycoproteïne *in vitro* (IC₅₀ is 9,2 µM). In een klinische studie beïnvloedde rilpivirine de farmacokinetiek van digoxine niet significant. Het kan echter niet helemaal worden uitgesloten dat rilpivirine de blootstelling aan andere geneesmiddelen die worden getransporteerd door P-glycoproteïne en die gevoeliger zijn voor intestinale P-gp remming, zoals dabigatran etexilaat, kan verhogen.

Rilpivirine is een *in vitro* remmer van de *transporter* MATE-2K met een IC₅₀ van < 2,7 nM. De klinische gevolgen van deze bevinding zijn momenteel onbekend.

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

Interactietabel

Onderzoeken naar interacties zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

Tabel 1: INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Gemiddelde verandering (geometrisch gemiddelde; %)	Aanbevelingen over gelijktijdige toediening
ANTI-INFECTIEMIDDELEN		
Antiretrovirale middelen		
<i>HIV NRTI's/N/t/RTI's</i>		
Didanosine* [#] 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↑ 12% didanosine C _{min} n.v.t. didanosine C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist. Didanosine dient te worden toegediend minstens twee uur voor of vier uur na rilpivirine.
Tenofoviridisoproxil* [#] 245 mg eenmaal daags	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Andere NRTI's (abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine en zidovudine)	Niet onderzocht. Er worden geen klinisch relevante interacties tussen deze geneesmiddelen verwacht.	Er is geen dosisaanpassing vereist.
<i>HIV NNRTI's</i>		
NNRTI's (delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine)	Niet onderzocht.	Het wordt niet aanbevolen om rilpivirine gelijktijdig toe te dienen met andere NNRTI's.
<i>HIV PI's – met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir</i>		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg eenmaal daags	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C _{min} ↑ 178% rilpivirine C _{max} ↑ 79% (remming van CYP3A-enzymen)	Gelijktijdig gebruik van rilpivirine met door ritonavir gebooste PI's veroorzaakt een verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine, maar er is geen dosisaanpassing vereist.
Lopinavir/ritonavir (zachte gelcapsule)* [#] 400/100 mg tweemaal daags	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↑ 52% rilpivirine C _{min} ↑ 74% rilpivirine C _{max} ↑ 29% (remming van CYP3A-enzymen)	

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

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

Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht. (verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag)	
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN		
Famotidine*# 40 mg eenmalige dosis ingenomen 12 uur voor rilpivirine	rilpivirine AUC ↓ 9% rilpivirine C _{min} n.v.t. rilpivirine C _{max} ↔	De combinatie van rilpivirine en H ₂ -receptorantagonisten moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt. Alleen H ₂ -receptorantagonisten die eenmaal daags kunnen worden gedoseerd, mogen gebruikt worden. Er moet een strikt doseringsschema worden gebruikt, waarin H ₂ -receptorantagonisten minstens 12 uur voor of minstens 4 uur na rilpivirine worden ingenomen.
Famotidine*# 40 mg eenmalige dosis ingenomen 2 uur voor rilpivirine	rilpivirine AUC ↓ 76% rilpivirine C _{min} n.v.t. rilpivirine C _{max} ↓ 85% (verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag)	
Famotidine*# 40 mg eenmalige dosis ingenomen 4 uur na rilpivirine	rilpivirine AUC ↑ 13% rilpivirine C _{min} n.v.t. rilpivirine C _{max} ↑ 21%	
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	Niet onderzocht. (verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag)	
ANTACIDA		
Antacida (bijv. aluminium- of magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat)	Niet onderzocht. Significante dalingen in de plasmaconcentraties van rilpivirine worden verwacht. (verminderde absorptie als gevolg van een verhoging van de pH in de maag)	De combinatie van rilpivirine en antacida moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt. Antacida mogen alleen worden toegediend ofwel minstens 2 uur voor ofwel minstens 4 uur na rilpivirine.
NARCOTISCHE ANALGETICA		
Methadon* individuele dosis van 60 mg tot 100 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C _{min} ↓ 22% R(-) methadon C _{max} ↓ 14% rilpivirine AUC ↔* rilpivirine C _{min} ↔* rilpivirine C _{max} ↔* * op basis van historische controles	Er zijn geen dosisaanpassingen vereist als methadon gelijktijdig wordt toegediend met rilpivirine. Klinische opvolging wordt echter aanbevolen, aangezien het nodig kan zijn onderhoudstherapie met methadon bij sommige patiënten aan te passen.
ANTI-ARRHYTMICA		
Digoxine*	digoxine AUC ↔ digoxine C _{min} n.v.t. digoxine C _{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ANTICOAGULANTIA		
Dabigatran etexilaat	Niet onderzocht. Een risico op stijgingen in de plasmaconcentraties van dabigatran kan niet worden uitgesloten. (remming van intestinaal P-gp)	De combinatie van rilpivirine en dabigatran etexilaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt.
ANTIDIABETICA		
Metformine* 850 mg eenmalige dosis	metformine AUC ↔ metformine C _{min} n.v.t. metformine C _{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.

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

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

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

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

QT-verlengende geneesmiddelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Samenvattende tabel van bijwerkingen

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

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld bij ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde volwassen patiënten die werden behandeld met rilpivirine (gepoolde gegevens uit de week-96-analyse van de fase 3-studies ECHO en THRIVE) N=686		
Systeem/Orgaanklasse (SOC)	Frequentie	Bijwerkingen (Rilpivirine + BR)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	vaak	witte bloedceltelling verlaagd hemoglobine verlaagd plaatjestelling verlaagd
Immuunsysteemaandoeningen	soms	immuunreacteringsyndroom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	totaal cholesterol verhoogd (nuchter) LDL-cholesterol verhoogd (nuchter)
	vaak	verminderde eetlust triglyceriden verhoogd (nuchter)
Psychische stoornissen	zeer vaak	insomnia
	vaak	abnormale dromen depressie slaapstoornis zwaarmoedige stemming
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	hoofdpijn duizeligheid
	vaak	somnolentie
Maag-darmstelselaandoeningen	zeer vaak	nausea pancreasamylase verhoogd
	vaak	abdominale pijn braken lipase verhoogd abdominaal ongemak droge mond
Lever- en galaandoeningen	zeer vaak	transaminasen verhoogd
	vaak	bilirubine verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	rash
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	vermoeidheid

BR=background regimen

N=aantal personen

Laboratoriumafwijkingen

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

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Immuunreacteringsyndroom

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

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

TMC278-C213 Cohort 1

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

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

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

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

TMC278-C213 Cohort 2

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

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

TMC278HTX2002

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

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

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

Andere bijzondere populaties

Patiënten met een co-infectie met het hepatitis B- en/of het hepatitis C-virus

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Antivirale activiteit *in vitro*

Rilpivirine vertoonde activiteit tegen laboratoriumstammen van *wild-type* hiv-1 in een acuut geïnfecteerde T-cel lijn, met een mediane EC₅₀-waarde voor hiv-1/IIIB van 0,73 nM (0,27 ng/ml). Hoewel rilpivirine *in vitro* beperkt activiteit vertoonde tegen hiv-2, met EC₅₀-waarden tussen 2.510 en 10.830 nM (van 920 tot 3.970 ng/ml), wordt behandeling van hiv-2-infectie met rilpivirine niet aanbevolen zolang klinische gegevens hierover ontbreken.

Rilpivirine vertoonde ook antivirale activiteit tegen een brede testgroep van primaire isolaten uit de hiv-1 groep M (subtype A, B, C, D, F, G, H), met EC₅₀-waarden van 0,07 tot 1,01 nM (van 0,03 tot 0,37 ng/ml) en primaire isolaten uit groep O met EC₅₀-waarden van 2,88 tot 8,45 nM (van 1,06 tot 3,10 ng/ml).

Resistentie

In celkweek

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

De resistentie tegen rilpivirine werd bepaald als een *fold change* (FC) in de EC₅₀-waarde boven de biologische grenswaarde (*biological cut-off*; BCO) van de assay.

Bij therapienaïeve volwassen personen

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

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

Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 12 jaar en jonger dan 18 jaar

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

Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar

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

Bij virologisch onderdrukte pediatrische personen vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar

In de TMC278HTX2002-studie was er bij geen van de personen sprake van virologisch falen en werd er geen resistentie na het begin van de behandeling waargenomen.

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

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

Kruisresistentie

Site-gericht NNRTI mutant virus

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

Recombinante klinische isolaten

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

Therapienaïeve met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten

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

Effecten op het elektrocardiogram

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten

Therapienaïeve volwassen personen

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

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

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

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

Tabel 3: Ziektekenmerken op <i>baseline</i> van ART-naïeve volwassen personen met een hiv-1-infectie, in de studies ECHO en THRIVE (<i>gepoolde</i> analyse)		
	<i>Gepoolde</i> gegevens van de studies ECHO en THRIVE	
	Rilpivirine+ BR N=686	Efavirenz + BR N=682
<i>Baseline</i> ziektekenmerken		
Mediaan hiv-1 RNA in plasma (range) op <i>baseline</i> , log ₁₀ kopieën/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Mediaan aantal CD4+ cellen (range) op <i>baseline</i> , x 10 ⁶ cellen/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)
Percentage personen met co-infectie met hepatitis B/C-virus	7,3%	9,5%
Percentage patiënten met de volgende <i>background regimens</i> :		
tenofoviridisoproxilfumaraat plus emtricitabine	80,2%	80,1%
zidovudine plus lamivudine	14,7%	15,1%
abacavir plus lamivudine	5,1%	4,8%

BR=*background regimen*

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

Tabel 4: Virologische resultaten bij volwassen personen van de studies ECHO en THRIVE (<i>gepoolde</i> gegevens in de week-48-(primaire) en week-96-analyse; ITT-TLOVR[†])						
	<i>Resultaat van de week-48-analyse</i>			<i>Resultaat van de week-96-analyse</i>		
	Rilpivirine + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Waar-genomen verschil (95%-BI)[±]	Rilpivirine + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Waar-genomen verschil (95%-BI)[±]
Respons (bevestigd < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml) ^{§#}	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Non-respons						

Virologisch falen [†]						
Totaal	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	NB	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	NB
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	NB	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	NB
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	NB	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	NB
Overlijden	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	NB	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	NB
Gestopt vanwege ongewenst voorval (<i>adverse event</i> , AE)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	NB	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	NB
Gestopt om een niet-AE reden [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	NB	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	NB
Respons naar subcategorie						
Naar background-NRTI						
Tenofovir/emtricitabine	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
Zidovudine/lamivudine	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
Abacavir/lamivudine	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
Naar viral load op baseline (kopieën/ml)						
≤ 100.000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100.000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
Naar aantal CD4-cellen op baseline (x 10⁶ cellen/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR=background regimen; BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal personen per behandelgroep; NB=niet bepaald.

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

± Op basis van normale benaderde waarde.

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

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

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

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

In de *gepoolde* analyse van de studies ECHO en THRIVE was de gemiddelde verandering in het aantal CD4+-cellen in week 96 ten opzichte van baseline +228 x 10⁶ cellen/l in de rilpivirine-arm en +219 x 10⁶ cellen/l in de efavirenz-arm [geschat verschil tussen behandelingen (95%-BI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

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

Tabel 5: Resistenteresultaat naar gebruikt <i>background</i> NRTI-schema (gepoolde resultaten uit de studies ECHO en THRIVE van de week-96-resistentieanalyse)				
	tenofovir/ emtricitabine	zidovudine/ lamivudine	abacavir/ lamivudine	Alle schema's*
<i>Behandeld met rilpivirine</i>				
Resistent # tegen emtricitabine/lamivudine % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistent tegen rilpivirine % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<i>Behandeld met efavirenz</i>				
Resistent tegen emtricitabine/lamivudine % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistent tegen efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 12 jaar en jonger dan 18 jaar

De farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van rilpivirine 25 mg eenmaal daags, in combinatie met een door de onderzoeker gekozen BR met daarin twee NRTI's, werd beoordeeld in cohort 1 van de studie TMC278-C213, een eenarmige, open-label fase 2-studie bij ART-naïeve met hiv-1 geïnfecteerde adolescente personen met een lichaamsgewicht van minstens 32 kg.

Deze analyse omvatte 36 patiënten die minstens 48 weken waren behandeld of voortijdig waren gestopt.

De 36 personen hadden een mediane leeftijd van 14,5 jaar (range: 12 tot 17 jaar) en 55,6% was vrouw, 88,9% zwart en 11,1% Aziatisch. De mediane waarde voor plasma hiv-1 RNA op *baseline* was 4,8 log₁₀ kopieën per ml, en het mediane aantal CD4+-cellen op *baseline* was 414 x 10⁶ cellen/l (range: 25 tot 983 x 10⁶ cellen/l).

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

Tabel 6: Virologische resultaten bij adolescente personen in cohort 1 van TMC278-C213 – analyse van week 48 en week 240; ITT-TLOVR*		
	Week 48 N=36	Week 240 N=32
Respons (bevestigd < 50 HIV-1 RNA kopieën/ml) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤ 100.000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
> 100.000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Non-respons		
Virologisch falen [±]		
Totaal	22,2% (8/36)	50% (16/32)
≤ 100.000	17,9% (5/28)	48% (12/25)
> 100.000	37,5% (3/8)	57,1% (4/7)
Stijging in aantal CD4+-cellen (gemiddelde)	201,2 x 10 ⁶ cellen/l	113,6 x 10 ⁶ cellen/l

N=aantal personen per behandelgroep.

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

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

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

Therapienaïeve pediatrische personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar

De farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van rilpivirine in aan het gewicht aangepaste doses van 12,5, 15 en 25 mg eenmaal daags, in combinatie met een door de onderzoeker gekozen BR met daarin twee NRTI's, werd beoordeeld in cohort 2 van studie TMC278-C213, een eenarmige, open-label fase 2-studie bij met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar met een gewicht van ten minste 17 kg die niet eerder met antiretrovirale therapie behandeld zijn. De analyse in week 48 omvatte 18 personen. 17 (94,4%) personen voltooiden de behandelingsperiode van 48 weken en 1 (5,6%) persoon stopte voortijdig met de studie vanwege het bereiken van een virologisch eindpunt. De 18 personen hadden een mediane leeftijd van 9,0 jaar (range: 6 tot 11 jaar) en het mediane gewicht op *baseline* was 25 kg (range: 17 tot 51 kg). 88,9% was zwart en 38,9% was vrouw. De mediane *viral load* in het plasma op *baseline* was 55.400 (range: 567 tot 149.000) kopieën/ml en het mediane absolute aantal CD4+-cellen op *baseline* was 432,5 × 10⁶ cellen/l (range: 12 tot 2.068 × 10⁶ cellen/l).

Het aantal personen met < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml in week 48 was 13/18 (72,2%), terwijl 3/18 (16,7%) personen in week 48 ≥ 50 hiv-1 RNA kopieën/ml hadden. Bij twee personen ontbraken gegevens over de *viral load* op week 48, maar zij bleven in de studie. De *viral load* van deze

2 personen na week 48 was < 50 kopieën/ml. De mediane toename van CD4+ ten opzichte van *baseline* was 220×10^6 cellen/l (range: -520 tot 635×10^6 cellen/l) op week 48.

Virologisch onderdrukte pediatrische personen vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar

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

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

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

Zwangerschap

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Invloed van voedsel op de absorptie

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

van EDURANT in nuchtere toestand of alleen met drinkvoeding kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van rilpivirine, hetgeen mogelijk het therapeutisch effect van EDURANT kan verminderen (zie rubriek 4.2).

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

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

Ouderen

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

Geslacht

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

Ras

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

Leverinsufficiëntie

Rilpivirine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. In een vergelijkende studie werden 8 patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) vergeleken met 8 overeenkomstige controles, en 8 patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) werden vergeleken met 8 overeenkomstige controles. De blootstelling aan rilpivirine bij herhaalde inname was bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie 47% hoger en bij patiënten met een matige

leverinsufficiëntie 5% hoger. Het kan echter niet worden uitgesloten dat blootstelling aan het farmacologisch actieve, ongebonden rilpivirine bij matige leverinsufficiëntie significant verhoogd is.

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

Co-infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus

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

Nierinsufficiëntie

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

Zwangerschap en postpartum

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

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

Tabel 7: Farmacokinetische resultaten van totaal-rilpivirine na toediening van rilpivirine 25 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal behandelingschema, tijdens het 2^{de} zwangerschapstrimester, het 3^{de} zwangerschapstrimester en postpartum			
Farmacokinetiek van totaal-rilpivirine (gemiddelde ± SD, t_{max}: mediaan [bereik])	Postpartum (6-12 weken) (n=11)	2^{de} zwangerschapstrimester (n=15)	3^{de} zwangerschapstrimester (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
C_{max} , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
t_{max} , uur	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.uur/ml	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

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

Reproductietoxicologische studies

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

Carcinogenese en mutagenese

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

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

Filmomhulling van de tablet

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/11/736/001

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EDURANT 2,5 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat 5,51 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tabletten

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

Tabel 1: Aanbevolen dosering van EDURANT voor pediatrische patiënten

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

Filmomhulde tabletten

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

Vergeten dosis

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

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

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

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

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

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Zwangerschap

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

Wijze van toediening

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

kan het gedispergeerde mengsel verder worden verdund met de volgende dranken of zacht voedsel: water, melk, sinaasappelsap of appelmoes. De volgende instructies moeten worden opgevolgd:

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

EDURANT mag niet tegelijk worden toegediend met de volgende geneesmiddelen, aangezien er significante daling kan optreden in de plasmaconcentraties van rilpivirine (als gevolg van inductie van het CYP3A-enzym of door verhoging van de pH in de maag). Dit kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van EDURANT (zie rubriek 4.5):

- de anti-epileptica carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne
- de antimycobacteriële middelen rifampicine, rifapentine
- protonpompremmers, zoals omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol
- het systemische glucocorticoïd dexamethason, behalve als een eenmalige dosis
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Virologisch falen en resistentieontwikkeling

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

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

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

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

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

Cardiovasculair

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

Immuunreactiveringssyndroom

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

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

Zwangerschap

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

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van EDURANT

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de blootstelling aan rilpivirine beïnvloeden

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

Er is waargenomen dat gelijktijdige toediening van rilpivirine en geneesmiddelen die CYP3A remmen, leidde tot verhoging van de plasmaconcentraties van rilpivirine.

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

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door het gebruik van rilpivirine

Het is niet waarschijnlijk dat rilpivirine in de aanbevolen dosis een klinisch relevant effect zal hebben op de blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP-enzymen.

Rilpivirine remt P-glycoproteïne *in vitro* (IC₅₀ is 9,2 µM). In een klinische studie beïnvloedde rilpivirine de farmacokinetiek van digoxine niet significant. Het kan echter niet helemaal worden uitgesloten dat rilpivirine de blootstelling aan andere geneesmiddelen die worden getransporteerd door P-glycoproteïne en die gevoeliger zijn voor intestinale P-gp remming, zoals dabigatran etexilaat, kan verhogen.

Rilpivirine is een *in vitro* remmer van de *transporter* MATE-2K met een IC₅₀ van < 2,7 nM. De klinische gevolgen van deze bevinding zijn momenteel onbekend.

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

Interactietabel

Onderzoeken naar interacties zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

Tabel 2: INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Gemiddelde verandering (geometrisch gemiddelde; %)	Aanbevelingen over gelijktijdige toediening
ANTI-INFECTIEMIDDELEN		
Antiretrovirale middelen		
<i>HIV NRTI's/N/tRTI's</i>		
Didanosine* [#] 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↑ 12% didanosine C _{min} n.v.t. didanosine C _{max} ↔ rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist. Didanosine dient te worden toegediend minstens twee uur voor of vier uur na rilpivirine.
Tenofoviridisoproxil* [#] 245 mg eenmaal daags	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{max} ↔	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Andere NRTI's (abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine en zidovudine)	Niet onderzocht. Er worden geen klinisch relevante interacties tussen deze geneesmiddelen verwacht.	Er is geen dosisaanpassing vereist.
<i>HIV NNRTI's</i>		
NNRTI's (delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine)	Niet onderzocht.	Het wordt niet aanbevolen om rilpivirine gelijktijdig toe te dienen met andere NNRTI's.

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

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

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

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

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

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

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

QT-verlengende geneesmiddelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Samenvattende tabel van bijwerkingen

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

Tabel 3: Bijwerkingen gemeld bij ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde volwassen patiënten die werden behandeld met rilpivirine (gepoolde gegevens uit de week-96-analyse van de fase 3-studies ECHO en THRIVE) N=686		
Systeem/Orgaanklasse (SOC)	Frequentie	Bijwerkingen (Rilpivirine + BR)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	vaak	witte bloedceltelling verlaagd hemoglobine verlaagd plaatjestelling verlaagd
Immuunsysteemaandoeningen	soms	immuunreactiveringssyndroom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	totaal cholesterol verhoogd (nuchter) LDL-cholesterol verhoogd (nuchter)
	vaak	verminderde eetlust triglyceriden verhoogd (nuchter)
Psychische stoornissen	zeer vaak	insomnia
	vaak	abnormale dromen depressie slaapstoornis zwaarmoedige stemming
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	hoofdpijn duizeligheid
	vaak	somnolentie
Maag-darmstelselaandoeningen	zeer vaak	nausea pancreasamylase verhoogd
	vaak	abdominale pijn braken lipase verhoogd abdominaal ongemak droge mond
Lever- en galaandoeningen	zeer vaak	transaminasen verhoogd
	vaak	bilirubine verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	rash
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	vermoeidheid

BR=background regimen

N=aantal personen

Laboratoriumafwijkingen

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

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Immuunreacteringsyndroom

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

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

TMC278-C213 Cohort 1

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

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

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

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

TMC278-C213 Cohort 2

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

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

TMC278HTX2002

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

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

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

Andere bijzondere populaties

Patiënten met een co-infectie met het hepatitis B- en/of het hepatitis C-virus

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Antivirale activiteit *in vitro*

Rilpivirine vertoonde activiteit tegen laboratoriumstammen van *wild-type* hiv-1 in een acuut geïnfecteerde T-cel lijn, met een mediane EC₅₀-waarde voor hiv-1/IIIB van 0,73 nM (0,27 ng/ml). Hoewel rilpivirine *in vitro* beperkt activiteit vertoonde tegen hiv-2, met EC₅₀-waarden tussen 2.510 en 10.830 nM (van 920 tot 3.970 ng/ml), wordt behandeling van hiv-2-infectie met rilpivirine niet aanbevolen zolang klinische gegevens hierover ontbreken.

Rilpivirine vertoonde ook antivirale activiteit tegen een brede testgroep van primaire isolaten uit de hiv-1 groep M (subtype A, B, C, D, F, G, H), met EC₅₀-waarden van 0,07 tot 1,01 nM (van 0,03 tot 0,37 ng/ml) en primaire isolaten uit groep O met EC₅₀-waarden van 2,88 tot 8,45 nM (van 1,06 tot 3,10 ng/ml).

Resistentie

In celkweeken

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

De resistentie tegen rilpivirine werd bepaald als een *fold change* (FC) in de EC₅₀-waarde boven de biologische grenswaarde (*biological cut-off*; BCO) van de assay.

Bij therapienaïeve volwassen personen

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

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

Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 12 jaar en jonger dan 18 jaar

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

Bij therapienaïeve pediatrische personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar

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

Bij virologisch onderdrukte pediatrische personen vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar

In de TMC278HTX2002-studie was er bij geen van de personen sprake van virologisch falen en werd er geen resistentie na het begin van de behandeling waargenomen.

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

Deze met resistentie geassocieerde mutaties werden afgeleid van *in-vivo*-gegevens van alleen therapienaïeve personen en kunnen daarom niet worden gebruikt om de activiteit van rilpivirine te voorspellen bij personen die virologisch faalden op een behandelingsschema met een antiretroviraal geneesmiddel.

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

Kruisresistentie

Site-gericht NNRTI mutant virus

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

Recombinante klinische isolaten

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

Therapienaïeve met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten

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

Effecten op het electrocardiogram

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten

Therapienaïeve volwassen personen

Het bewijs van werkzaamheid van rilpivirine is gebaseerd op de analyses van de gegevens na 96 weken uit twee gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3-studies met actieve controle, TMC278-C209 (ECHO) en TMC278-C215 (THRIVE). De studies waren identiek van opzet, met uitzondering van het

background regimen (BR). In de werkzaamheidsanalyse van week 96 werd het virologische responspercentage [bevestigde ondetecteerbare *viral load* (< 50 hiv-1 RNA kopieën/ml)] beoordeeld bij patiënten die eenmaal daags 25 mg rilpivirine ontvingen naast een BR, tegenover patiënten die eenmaal daags 600 mg efavirenz ontvingen naast een BR. In elk van de studies werd voor rilpivirine een vergelijkbare werkzaamheid gezien, wat een bewijs is voor non-inferioriteit ten opzichte van efavirenz.

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

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

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

Tabel 4: Ziektekenmerken op <i>baseline</i> van ART-naïeve volwassen personen met een hiv-1-infectie, in de studies ECHO en THRIVE (<i>gepoolde</i> analyse)		
	<i>Gepoolde gegevens van de studies ECHO en THRIVE</i>	
	Rilpivirine+ BR N=686	Efavirenz + BR N=682
<i>Baseline</i> ziektekenmerken		
Mediaan hiv-1 RNA in plasma (range) op <i>baseline</i> , log ₁₀ kopieën/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Mediaan aantal CD4+ cellen (range) op <i>baseline</i> , x 10 ⁶ cellen/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)
Percentage personen met co-infectie met hepatitis B/C-virus	7,3%	9,5%
Percentage patiënten met de volgende <i>background regimens</i> :		
tenofoviridisoproxilfumaraat plus emtricitabine	80,2%	80,1%
zidovudine plus lamivudine	14,7%	15,1%
abacavir plus lamivudine	5,1%	4,8%

BR=*background regimen*

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

Tabel 5: Virologische resultaten bij volwassen personen van de studies ECHO en THRIVE (gepoolde gegevens in de week-48-(primaire) en week-96-analyse; ITT-TLOVR*)						
	Resultaat van de week-48-analyse			Resultaat van de week-96-analyse		
	Rilpivirine + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Waar-genomen verschil (95%-BI)[±]	Rilpivirine + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Waar-genomen verschil (95%-BI)[±]
Respons (bevestigd < 50 hiv-1 RNA kopieën/ml) ^{§#}	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Non-respons						
Virologisch falen [†]						
Totaal	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	NB	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	NB
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	NB	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	NB
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	NB	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	NB
Overlijden	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	NB	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	NB
Gestopt vanwege ongewenst voorval (adverse event, AE)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	NB	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	NB
Gestopt om een niet-AE reden [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	NB	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	NB
Respons naar subcategorie						
Naar background-NRTI						
Tenofovir/emtricitabine	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
Zidovudine/lamivudine	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
Abacavir/lamivudine	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
Naar viral load op baseline (kopieën/ml)						
≤ 100.000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100.000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
Naar aantal CD4-cellen op baseline (x 10⁶ cellen/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR=background regimen; BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal personen per behandelgroep; NB=niet bepaald.

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

± Op basis van normale benaderde waarde.

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

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

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

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

In de gepoolde analyse van de studies ECHO en THRIVE was de gemiddelde verandering in het aantal CD4+-cellen in week 96 ten opzichte van baseline +228 x 10⁶ cellen/l in de rilpivirine-arm en

+219 x 10⁶ cellen/l in de efavirenz-arm [geschat verschil tussen behandelingen (95%-BI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

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

Tabel 6: Resistentieresultaat naar gebruikt <i>background</i> NRTI-schema (gepoolde resultaten uit de studies ECHO en THRIVE van de week-96-resistentieanalyse)				
	tenofovir/ emtricitabine	zidovudine/ lamivudine	abacavir/ lamivudine	Alle schema's*
<i>Behandeld met rilpivirine</i>				
Resistent [#] tegen emtricitabine/lamivudine % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistent tegen rilpivirine % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<i>Behandeld met efavirenz</i>				
Resistent tegen emtricitabine/lamivudine % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistent tegen efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

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

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

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

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

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

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

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

Pediatri sche patiënten

Bij therapienaïeve pediatri sche personen vanaf 12 jaar en jonger dan 18 jaar

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

De 36 personen hadden een mediane leeftijd van 14,5 jaar (range: 12 tot 17 jaar) en 55,6% was vrouw, 88,9% zwart en 11,1% Aziatisch. De mediane waarde voor plasma hiv-1 RNA op *baseline* was 4,8 log₁₀ kopieën per ml, en het mediane aantal CD4+-cellen op *baseline* was 414 x 10⁶ cellen/l (range: 25 tot 983 x 10⁶ cellen/l).

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

Tabel 7: Virologische resultaten bij adolescente personen in cohort 1 van TMC278-C213 – analyse van week 48 en week 240; ITT-TLOVR*		
	Week 48 N=36	Week 240 N=32
Respons (bevestigd < 50 HIV-1 RNA kopieën/ml) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤ 100.000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
> 100.000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Non-respons		
Virologisch falen [±]		
Totaal	22,2% (8/36)	50% (16/32)
≤ 100.000	17,9% (5/28)	48% (12/25)
> 100.000	37,5% (3/8)	57,1% (4/7)
Stijging in aantal CD4+-cellen (gemiddelde)	201,2 x 10 ⁶ cellen/l	113,6 x 10 ⁶ cellen/l

N=aantal personen per behandelgroep.

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

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

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

Therapienaïeve pediatri sche personen vanaf 6 jaar en jonger dan 12 jaar

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

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

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

Virologisch onderdrukte pediatrische personen (vanaf 2 jaar en jonger dan 12 jaar)

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

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

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

Zwangerschap

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Invloed van voedsel op de absorptie

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

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

Geslacht

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

Ras

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

Leverinsufficiëntie

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

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

Co-infectie met het hepatitis B- en/of hepatitis C-virus

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

Nierinsufficiëntie

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

Zwangerschap en postpartum

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

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

Tabel 8: Farmacokinetische resultaten van totaal-rilpivirine na toediening van rilpivirine 25 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal behandelingschema, tijdens het 2de zwangerschapstrimester, het 3de zwangerschapstrimester en postpartum			
Farmacokinetiek van totaal-rilpivirine (gemiddelde \pm SD, t_{max}: mediaan [bereik])	Postpartum (6-12 weken) (n=11)	2de zwangerschapstrimester (n=15)	3de zwangerschapstrimester (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} , uur	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.uur/ml	2714 \pm 1535	1792 \pm 711	1762 \pm 662

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

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

Reproductietoxicologische studies

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

Carcinogenese en mutagenese

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

EU/1/11/736/002

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EDURANT 25 mg filmomhulde tabletten
rilpivirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/11/736/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

edurant 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer} [productcode]
SN {nummer} [serienummer]
NN {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EDURANT 25 mg filmomhulde tabletten
rilpivirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/11/736/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS 2,5 mg****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EDURANT 2,5 mg dispergeerbare tabletten
rilpivirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 x 1 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Laat uiteenvallen in vloeistof
Niet kauwen
Niet in zijn geheel doorslikken

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

EU/1/11/736/002

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

edurant 2,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer} [productcode]
SN {nummer} [serienummer]
NN {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING 2,5 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EDURANT 2,5 mg dispergeerbare tabletten
rilpivirine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

EDURANT 25 mg filmomhulde tabletten rilpivirine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is EDURANT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is EDURANT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

EDURANT bevat rilpivirine dat wordt gebruikt voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Het behoort tot een groep geneesmiddelen tegen hiv, de zogenaamde niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (NNRTI's). EDURANT werkt door de hoeveelheid hiv in uw lichaam te verminderen.

EDURANT wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen hiv voor de behandeling van volwassenen, jongeren en kinderen met een gewicht van minstens 25 kg die besmet zijn met hiv.

Uw arts zal met u overleggen welke combinatie van geneesmiddelen voor u het beste is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Gebruik EDURANT niet in combinatie met een van de volgende geneesmiddelen. Dit kan namelijk de werking van EDURANT of het andere geneesmiddel beïnvloeden:

- carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en ter voorkoming van epileptische aanvallen)
- rifampicine, rifapentine (geneesmiddelen tegen bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpompremmers, dat wil zeggen geneesmiddelen ter voorkoming en behandeling van maagzweren, zuurbranden of zure-refluxziekte)
- dexamethason (een corticosteroïd gebruikt voor allerlei aandoeningen zoals ontstekingen en allergische reacties) via de mond ingenomen of geïnjecteerd, behalve als het om een eenmalige toediening gaat
- producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (een kruidenmiddel gebruikt tegen depressie).

Als u een van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, vraag uw arts dan naar alternatieven.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

EDURANT geneest een hiv-infectie niet. Het is onderdeel van een behandeling die de hoeveelheid virus in het bloed vermindert.

EDURANT is slechts bij een klein aantal patiënten van 65 jaar of ouder gebruikt. Als u tot deze leeftijdsgroep behoort, moet u het gebruik van EDURANT met uw arts bespreken.

Vertel uw arts over uw toestand

Controleer de volgende punten en vertel uw arts of één van deze voor u geldt.

- Laat het uw arts weten als u **leverproblemen** heeft of al eerder heeft gehad waaronder hepatitis B en/of C, en/of **nierproblemen**. Uw arts kan eventueel nagaan hoe ernstig uw lever- of nieraandoening is voordat beslist wordt of u EDURANT mag gebruiken.
- Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u **symptomen van infectie** opmerkt (bijvoorbeeld koorts, koude rillingen, zweten). Bij sommige patiënten met gevorderde hiv-infectie en een voorgeschiedenis van opportunistische infecties (infecties die voorkomen bij verminderde weerstand), kunnen klachten en verschijnselen van ontsteking van voorgaande infecties snel na het begin van de anti-hiv-behandeling optreden. Men denkt dat deze symptomen het gevolg zijn van een verbetering van de weerstand (immuunrespons) van het lichaam, waardoor het lichaam infecties kan bestrijden die zonder duidelijke symptomen aanwezig waren.
- Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.
- Vertel uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die een levensbedreigende onregelmatige hartslag kunnen veroorzaken (torsade de pointes).

Kinderen

EDURANT mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 2 jaar of met een gewicht van minder dan 14 kg omdat het niet is onderzocht bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

U moet EDURANT samen met andere geneesmiddelen tegen hiv innemen. Uw arts zal u adviseren welke hiv-geneesmiddelen met EDURANT kunnen worden gecombineerd en samen zult u een beslissing nemen welke combinatie voor u het beste is. Volg de instructies van uw arts zorgvuldig op.

Sommige geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid EDURANT in het bloed beïnvloeden als ze samen met EDURANT worden gebruikt.

Gebruikt u naast EDURANT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het wordt afgeraden EDURANT te combineren met andere niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's) zoals delavirdine, efavirenz, etravirine en nevirapine.

De effecten van EDURANT of die van andere geneesmiddelen kunnen beïnvloed worden als u EDURANT samen met één van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Vertel het uw arts als u een van de volgende producten gebruikt:

- rifabutine (een geneesmiddel voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties). Als u dit geneesmiddel inneemt terwijl u EDURANT gebruikt, lees dan nauwkeurig hoe u EDURANT moet gebruiken in rubriek 3 ‘Aanwijzingen voor juist gebruik bij volwassenen en jongeren (12 tot jonger dan 18 jaar)’.
- claritromycine, erytromycine (antibiotica)
- cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine (H₂-receptorantagonisten, gebruikt om maag- of darmzweren te behandelen of om brandend maagzuur door zure reflux te verlichten). Als u deze geneesmiddelen gebruikt, lees dan bij punt 3 onder ‘Aanwijzingen voor juist gebruik bij volwassenen en jongeren (12 tot jonger dan 18 jaar)’ zorgvuldig hoe u ze moet innemen.
- bepaalde maagzuurremmers (antacida; gebruikt voor de behandeling van aandoeningen die te maken hebben met zuur in de maag; bijvoorbeeld aluminium-/magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat). Als u deze geneesmiddelen gebruikt, lees dan bij punt 3 onder ‘Aanwijzingen voor juist gebruik bij volwassenen en jongeren (12 tot jonger dan 18 jaar)’ zorgvuldig hoe u ze moet innemen.
- methadon (gebruikt voor de behandeling van ontwenning en afhankelijkheid van narcotica)
- dabigatran etexilaat (een antistollingsmiddel).

Vertel het uw arts als u een van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te raken. Vrouwen die zwanger zijn, dienen het gebruik van EDURANT met hun arts te bespreken.

Het wordt vrouwen met hiv afgeraden om borstvoeding te geven. Een hiv-besmetting kan via de moedermelk aan de baby worden doorgegeven.

Geeft u borstvoeding of wilt u borstvoeding geven? Dan moet u dit zo snel mogelijk met uw arts bespreken.

Vraag je arts of apotheker om advies voordat je een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige patiënten kunnen tijdens de behandeling met EDURANT last krijgen van vermoeidheid, duizeligheid of sufheid. Bestuur geen voertuig of gebruik geen machines of gereedschap als u zich vermoeid, duizelig of suf voelt na inname van EDURANT.

EDURANT bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

EDURANT bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Aanwijzingen voor juist gebruik bij volwassenen, jongeren en kinderen (met een gewicht van minstens 25 kg)

EDURANT is ook verkrijgbaar als dispergeerbare tabletten (smelttabletten) voor kinderen vanaf 2 jaar en jonger dan 18 jaar die minstens 14 kg, maar minder dan 25 kg wegen (zie de aparte

gebruiksaanwijzing). Filmomhulde tabletten en dispergeerbare tabletten zijn niet hetzelfde. Vervang de filmomhulde tablet van 25 mg niet door tien dispergeerbare tabletten van 2,5 mg.

De aanbevolen dosering van EDURANT is één tablet eenmaal daags.

EDURANT **moet bij een maaltijd worden ingenomen**. Een maaltijd is belangrijk om de juiste hoeveelheid van de werkzame stof in uw lichaam te krijgen. Alleen drinkvoeding (bijvoorbeeld eiwitrijk) is niet voldoende ter vervanging van een maaltijd.

Er zijn vier situaties die speciale aandacht vragen:

1. **Als u rifabutine gebruikt** (een geneesmiddel voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties), neem dan twee tabletten EDURANT eenmaal per dag. Als u stopt met het gebruik van rifabutine, neem dan één tablet EDURANT eenmaal per dag. Neem contact op met uw arts of apotheker als u niet zeker weet wat u moet doen.
2. **Als u bepaalde maagzuurremmers gebruikt** (antacida; geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van aandoeningen die te maken hebben met zuur in de maag; bijvoorbeeld aluminium-/magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat). Neem de maagzuurremmer ofwel minstens 2 uur voor EDURANT in, ofwel minstens 4 uur erna (zie bij punt 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
3. **Als u een H₂-receptorantagonist gebruikt** (geneesmiddelen gebruikt om maag- of darmzweren te behandelen of om zuurbranden door zure reflux te verlichten; bijvoorbeeld cimetidine, famotidine, nizatidine of ranitidine). Neem de H₂-receptorantagonist minstens 12 uur voor EDURANT in of minstens 4 uur erna (zie bij punt 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'). U mag een H₂-receptorantagonist niet tweemaal daags nemen. Neem contact op met uw arts voor een ander innameschema.
4. **Indien u didanosine gebruikt** (een geneesmiddel om hiv-infectie te behandelen), is er geen dosisaanpassing vereist. Didanosine moet worden toegediend op een lege maag minstens twee uur vóór of ten minste vier uur na gebruik van EDURANT (dat tijdens de maaltijd moet worden ingenomen).

Verwijdering van de kindveilige dop



De fles heeft een kindveilige dop. Om te openen: druk de schroefdop naar beneden en draai hem tegelijk tegen de wijzers van de klok in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. In geval van een overdosis kunt u last krijgen van hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid en/of vreemde dromen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u dit opmerkt **binnen 12 uur na het tijdstip dat u gewoonlijk EDURANT inneemt**, moet u de tablet zo snel mogelijk innemen. Neem de EDURANT tablet bij een maaltijd. Neem dan de volgende dosis als gebruikelijk. Als u dit **na meer dan 12 uur** opmerkt, slaat u die dosis over en neemt u de volgende dosis zoals gewoonlijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u binnen 4 uur na inname van EDURANT heeft overgegeven, neem dan een andere tablet met een maaltijd. Als u later dan 4 uur na inname van EDURANT heeft overgegeven, hoeft u geen andere tablet in te nemen tot uw normale volgende tablet.

Raadpleeg uw arts als u niet zeker weet wat u moet doen als u een inname heeft overgeslagen of als u heeft overgegeven.

Stop niet met het gebruik van dit middel

Hiv-behandeling geneest hiv-infectie niet! Stop niet met het gebruik van EDURANT zonder eerst met uw arts te overleggen. Zelfs als u zich beter voelt, mag u niet stoppen met het innemen van

EDURANT of van uw andere geneesmiddelen tegen hiv. Dit zou het gevaar van het ontstaan van resistentie van het virus kunnen verhogen. Spreek er eerst over met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- hoofdpijn
- misselijkheid
- moeilijk in slaap vallen (slapeloosheid)
- zich duizelig voelen
- veranderingen in de resultaten van een van uw routine leveronderzoeken (transaminase)
- verhoging in cholesterol- en/of pancreasamylasegehalte in het bloed

Vaak (komen voor bij maximaal 1 op de 10 patiënten):

- vreemde dromen
- huiduitslag
- buikpijn
- depressie
- zich erg moe voelen
- braken
- zich slaperig voelen
- verminderde eetlust
- slaapstoornissen
- buikklachten
- zich depressief voelen
- droge mond
- verlaagde aantallen witte bloedcellen en/of bloedplaatjes, verlaagde hoeveelheid hemoglobine in uw bloed, verhoogde hoeveelheid triglyceriden, lipase en/of bilirubine in uw bloed

Soms (komen voor bij maximaal 1 op de 100 patiënten):

- tekenen of symptomen van ontsteking of infectie, bijvoorbeeld koorts, koude rillingen, zweten (immuunreacteringsyndroom).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rilpivirine, in de vorm van rilpivirinehydrochloride. Elke tablet EDURANT bevat rilpivirinehydrochloride, in een hoeveelheid die overeenkomt met 25 mg rilpivirine.
- De andere stoffen in dit middel zijn: de filmomhulde tabletkern: lactosemonohydraat, natriumcroscarmellose (E468), povidon K30 (E1201), polysorbaat 20, gesilificeerde microkristallijne cellulose (E460) en magnesiumstearaat (E470b). De filmomhulling van de tablet: lactosemonohydraat, hypromellose 2910 6 mPa.s (E464), titaniumdioxide (E171), macrogol 3000 en triacetine (E1518).

Hoe ziet EDURANT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Witte tot gebroken witte, filmomhulde, ronde, bolle tablet, met de vermelding TMC op één kant en 25 op de andere kant.

Een fles met kindveilige sluiting bevat 30 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

EDURANT 2,5 mg dispergeerbare tabletten rilpivirine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u (of uw kind) dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u (of uw kind) voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u (of uw kind).
- Krijgt u (of uw kind) last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- De informatie in deze bijsluiter is voor u of uw kind - maar in deze bijsluiter zeggen we meestal gewoon 'u'.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is EDURANT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is EDURANT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

EDURANT bevat 'rilpivirine' dat wordt gebruikt voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Het behoort tot een groep geneesmiddelen tegen hiv, de zogenaamde niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (NNRTI's). EDURANT werkt door de hoeveelheid hiv in het lichaam te verminderen.

EDURANT wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen tegen hiv voor de behandeling van kinderen en jongeren vanaf 2 jaar en jonger dan 18 jaar met een gewicht van minstens 14 kg en minder dan 25 kg en die besmet zijn met hiv.

Uw arts zal met u overleggen welke combinatie van geneesmiddelen voor u het beste is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Gebruik EDURANT niet in combinatie met een van de volgende geneesmiddelen. Dit kan namelijk de werking van EDURANT of het andere geneesmiddel beïnvloeden:

- carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie en ter voorkoming van epileptische aanvallen)
- rifampicine, rifapentine (geneesmiddelen tegen bepaalde bacteriële infecties zoals tuberculose)
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpompremmers, dat wil zeggen geneesmiddelen ter voorkoming en behandeling van maagzweren, zuurbranden of zure-refluxziekte)

- dexamethason (een corticosteroïd gebruikt voor allerlei aandoeningen zoals ontstekingen en allergische reacties) via de mond ingenomen of geïnjecteerd, behalve als het om een eenmalige toediening gaat
- producten die sint-janskruid bevatten (een kruidenmiddel gebruikt tegen depressie).

Neem EDURANT niet in als u een van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt. Weet u dat niet zeker? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u EDURANT inneemt. Vraag uw arts naar alternatieven voor bovenstaande geneesmiddelen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

EDURANT geneest een hiv-infectie niet. Het is onderdeel van een behandeling die de hoeveelheid virus in het bloed vermindert.

Vertel uw arts over uw toestand

Controleer de volgende punten en vertel uw arts of één van deze voor u geldt.

- Laat het uw arts weten als u **leverproblemen** heeft of al eerder heeft gehad waaronder hepatitis B en/of C, en/of **nierproblemen**. Uw arts kan eventueel nagaan hoe ernstig uw lever- of nieraandoening is voordat beslist wordt of u EDURANT mag gebruiken.
- Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u **symptomen van infectie** opmerkt (bijvoorbeeld koorts, koude rillingen, zweten). Bij sommige patiënten met gevorderde hiv-infectie en een voorgeschiedenis van opportunistische infecties (infecties die voorkomen bij verminderde weerstand), kunnen klachten en verschijnselen van ontsteking van voorgaande infecties snel na het begin van de anti-hiv-behandeling optreden. Men denkt dat deze symptomen het gevolg zijn van een verbetering van de weerstand (immuunrespons) van het lichaam, waardoor het lichaam infecties kan bestrijden die zonder duidelijke symptomen aanwezig waren.
- Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.
- Vertel uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die een levensbedreigende onregelmatige hartslag kunnen veroorzaken (torsade de pointes).

Kinderen

Gebruik EDURANT niet bij kinderen jonger dan 2 jaar of met een gewicht van minder dan 14 kg omdat het niet is onderzocht bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

U moet EDURANT samen met andere geneesmiddelen tegen hiv innemen. Uw arts zal u vertellen welke hiv-geneesmiddelen met EDURANT kunnen worden genomen en samen zult u een beslissing nemen welke combinatie voor u het beste is. U moet de instructies van uw arts zorgvuldig opvolgen.

Sommige geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid EDURANT in het bloed beïnvloeden als ze samen met EDURANT worden gebruikt.

Gebruikt u naast EDURANT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het wordt afgeraden EDURANT te combineren met andere niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's) zoals delavirdine, efavirenz, etravirine en nevirapine.

De effecten van EDURANT of die van andere geneesmiddelen kunnen beïnvloed worden als u EDURANT samen met één van de volgende geneesmiddelen gebruikt. Vertel het uw arts als u een van de volgende producten gebruikt:

- antibiotica zoals claritromycine, erytromycine
- cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine (H₂-receptorantagonisten, gebruikt om maag- of darmzweren te behandelen of om brandend maagzuur door zure reflux te verlichten). Als u deze geneesmiddelen gebruikt, lees dan bij punt 3 zorgvuldig hoe u ze moet innemen.
- maagzuurremmers (gebruikt voor de behandeling van aandoeningen die te maken hebben met zuur in de maag; bijvoorbeeld aluminium-/magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat). Als u deze geneesmiddelen gebruikt, lees dan bij punt 3 zorgvuldig hoe u ze moet innemen.
- methadon (gebruikt voor de behandeling van ontwenning en afhankelijkheid van narcotica)
- dabigatran etexilaat (een antistollingsmiddel).

Vertel het uw arts als u een van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te raken. Vrouwen die zwanger zijn, dienen het gebruik van EDURANT met hun arts te bespreken.

Het wordt vrouwen met hiv afgeraden om borstvoeding te geven. Een hiv-besmetting kan via de moedermelk aan de baby worden doorgegeven.

Geeft u borstvoeding of wilt u borstvoeding geven? Dan moet u dit zo snel mogelijk met uw arts bespreken.

Vraag je arts of apotheker om advies voordat je een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid, fietsen en het gebruik van gereedschap of machines

Sommige patiënten kunnen tijdens de behandeling met EDURANT last krijgen van vermoeidheid, zich duizelig of suf voelen.

- Bestuur geen voertuig, fiets of gebruik geen gereedschap of machines als u zich vermoeid, duizelig of suf voelt na inname van EDURANT.

EDURANT bevat lactose en natrium

Dit middel bevat lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts of apotheker zal u vertellen hoeveel disperseerbare tabletten EDURANT u moet innemen. U moet EDURANT disperseerbare tabletten uiteen laten vallen in water en innemen bij een maaltijd.

- EDURANT is ook verkrijgbaar als filmomhulde tabletten voor kinderen en volwassen patiënten met een gewicht van minstens 25 kg (zie de aparte gebruiksaanwijzing). Filmomhulde tabletten en disperseerbare tabletten zijn niet hetzelfde. Vervang de filmomhulde tablet van 25 mg niet door tien disperseerbare tabletten van 2,5 mg.

Gebruiksaanwijzing

EDURANT disperseerbare tabletten **moeten met een maaltijd worden ingenomen**. Een maaltijd is belangrijk om de juiste hoeveelheid geneesmiddel in uw lichaam te krijgen. Alleen drinkvoeding (zoals een proteïneshake) of yoghurt is niet voldoende om een maaltijd te vervangen.

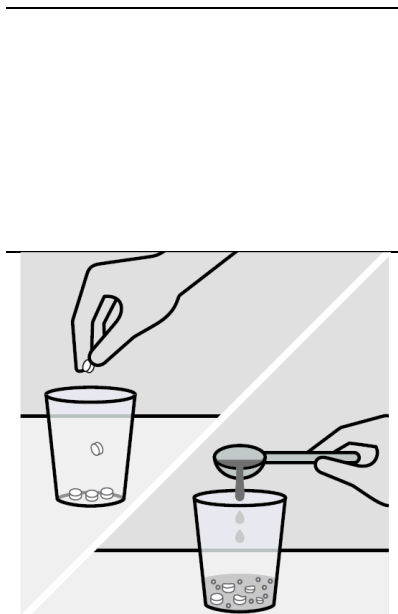
Maak EDURANT dispergeerbare tabletten klaar en neem ze elke dag precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Lees deze instructies zorgvuldig door voordat u EDURANT dispergeerbare tabletten inneemt. Uw arts zal u vertellen hoeveel dispergeerbare tabletten EDURANT u moet innemen, op basis van uw gewicht. EDURANT dispergeerbare tabletten moeten in water uiteen vallen. U mag niet op de tabletten kauwen of ze in hun geheel doorslikken.

Stap 1: Maak het geneesmiddel klaar

- Tel het aantal tabletten dat u nodig heeft en trek elke eenheid langs de stippellijn los van de blisterverpakking.
- Duw de tabletten niet uit de folie, want dan kunnen ze breken.
- Trek voor elke eenheid de folie voorzichtig terug in de richting van de pijl.

Stap 2: Doe de tabletten in een beker

- Doe de tabletten voorzichtig in een beker. Plet de tabletten niet.
- Voeg 5 ml (1 theelepel) water op kamertemperatuur toe aan de beker.
- Draai de beker voorzichtig rond om de tabletten uiteen te laten vallen. Het mengsel zal er troebel beginnen uit te zien.



Als u het geneesmiddel morst, ruim dit dan op. Gooi de rest van het bereide geneesmiddel weg en maak een nieuwe dosis.

U moet de dosis geneesmiddel onmiddellijk innemen. Als u het geneesmiddel niet onmiddellijk inneemt, gooi het mengsel dan weg en maak een nieuwe dosis geneesmiddel klaar.

Stap 3: het geneesmiddel innemen

- Neem al het bereide geneesmiddel onmiddellijk in. Om de toediening te vergemakkelijken kunt u nog 5 ml (1 theelepel) water, melk, sinaasappelsap of appelmoes toevoegen die voor gebruik op kamertemperatuur is gekomen.
- Draai het mengsel rond en neem de hele dosis van het geneesmiddel onmiddellijk in. Indien nodig kunt u een lepel gebruiken.
- Zorg ervoor dat de volledige dosis wordt ingenomen en dat er geen geneesmiddel in de beker achterblijft. Voeg indien nodig nog 5 ml (1 theelepel) water of dezelfde drank (melk, sinaasappelsap) of appelmoes toe, draai het mengsel rond en drink onmiddellijk op.

Er zijn drie situaties die speciale aandacht vragen:

1. **Als u een maagzuurremmer gebruikt** (geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van aandoeningen die te maken hebben met zuur in de maag; bijvoorbeeld aluminium-/magnesiumhydroxide, calciumcarbonaat). Neem de maagzuurremmer ofwel:
 - minstens 2 uur voor EDURANT in, ofwel
 - minstens 4 uur erna (zie bij punt 2 ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’).

2. **Als u een H2-receptorantagonist gebruikt** (geneesmiddelen gebruikt om maag- of darmzweren te behandelen of om zuurbranden door zure reflux te verlichten; bijvoorbeeld cimetidine, famotidine, nizatidine of ranitidine). Neem de H2-receptorantagonist ofwel:
 - minstens 12 uur voor EDURANT in of
 - minstens 4 uur erna (zie bij punt 2 ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’). U mag een H2-receptorantagonist niet tweemaal daags nemen. Neem contact op met uw arts voor een ander innameschema.
3. **Indien u didanosine gebruikt** (een geneesmiddel om hiv-infectie te behandelen), is er geen dosisaanpassing vereist. Didanosine moet worden toegediend op een lege maag
 - minstens twee uur vóór EDURANT of
 - ten minste vier uur na gebruik van EDURANT (dat tijdens de maaltijd moet worden ingenomen).

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. In geval van een overdosis kunt u last krijgen van hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid en/of vreemde dromen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u dit opmerkt **binnen 12 uur na het tijdstip dat u gewoonlijk EDURANT inneemt**, moet u de dosis zo snel mogelijk innemen. Neem de EDURANT-tabletten in bij een maaltijd. Neem dan de volgende dosis als gebruikelijk. Als u dit **na meer dan 12 uur** opmerkt, slaat u die dosis over en neemt u de volgende dosis zoals gewoonlijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Raadpleeg uw arts als u niet zeker weet wat u moet doen als u een dosis bent vergeten.

Als u overgeeft na het innemen van EDURANT

Als u binnen 4 uur na inname van EDURANT heeft overgegeven, neem dan een andere dosis met een maaltijd. Als u later dan 4 uur na inname van EDURANT heeft overgegeven, hoeft u geen andere dosis in te nemen tot uw normale volgende dosis.

Raadpleeg uw arts als u niet zeker weet wat u moet doen als u heeft overgegeven nadat u dit middel heeft ingenomen.

Stop niet met het gebruik van dit middel

Hiv-behandeling geneest hiv-infectie niet! Stop niet met het gebruik van EDURANT zonder eerst met uw arts te overleggen. Zelfs als u zich beter voelt, mag u niet stoppen met EDURANT of andere geneesmiddelen tegen hiv. Als u dit wel doet, zou dit het gevaar van het ontstaan van resistentie van het virus kunnen verhogen. Spreek er eerst over met uw arts voordat u stopt met het innemen van dit geneesmiddel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- hoofdpijn
- misselijkheid
- moeilijk in slaap vallen (slapeloosheid)
- zich duizelig voelen
- veranderingen in de resultaten van een van uw routine leveronderzoeken (transaminase)

- verhoging in cholesterol- en/of pancreasamylasegehalte in het bloed

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- vreemde dromen
- huiduitslag
- buikpijn
- depressie
- zich erg moe voelen
- braken
- zich slaperig voelen
- verminderde eetlust
- slaapstoornissen
- buikklachten
- zich depressief voelen
- droge mond
- verlaagde aantallen witte bloedcellen en/of bloedplaatjes, verlaagde hoeveelheid hemoglobine in uw bloed, verhoogde hoeveelheid triglyceriden, lipase en/of bilirubine in uw bloed

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- tekenen of symptomen van ontsteking of infectie, bijvoorbeeld koorts, koude rillingen, zweten (immuunreactiveringssyndroom).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de blister na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is 'rilpivirine', in de vorm van 'rilpivirinehydrochloride'. Elke dispergeerbare tablet EDURANT bevat rilpivirinehydrochloride, in een hoeveelheid die overeenkomt met 2,5 mg rilpivirine.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumcroscarmellose (E468), lactosemonohydraat, mannitol (E421), microkristallijne cellulose (E460), polysorbaat 20, povidon K30 (E1201), natriumlaurylsulfaat (E487) en natriumstearylfumaraat.

Hoe ziet EDURANT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

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

EDURANT 2,5 mg disperseerbare tabletten worden geleverd in geperforeerde Alu/Alu eenheidsblisterverpakking met geïntegreerd droogmiddel en een aluminium afpelbare afdekfolie. Elke kindveilige blisterverpakking bevat 10 x 1 disperseerbare tabletten. Elke doos bevat 90 x 1 disperseerbare tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

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