

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EDURANT 25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene rilpivirina cloridrato pari a 25 mg di rilpivirina.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 56 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di forma rotonda biconvessa con un diametro di 6,4 mm e di colore da bianco a biancastro, con "TMC" impresso da un lato e "25" dall'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

EDURANT, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di Tipo 1 (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1), in pazienti a partire da 12 anni di età mai sottoposti a terapia antiretrovirale con una carica virale  $\leq 100.000$  HIV-1 RNA copie/ml.

Il test di resistenza genotipica deve guidare l'uso di EDURANT (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

La dose raccomandata di EDURANT è di una compressa da 25 mg assunta una volta al giorno. EDURANT **deve essere assunto con un pasto** (vedere paragrafo 5.2).

#### *Aggiustamento della dose*

Per i pazienti che ricevono in concomitanza rifabutina, la dose di EDURANT deve essere aumentata a 50 mg (due compresse di 25 mg l'una) una volta al giorno. Quando viene interrotta la somministrazione con rifabutina, la dose di EDURANT deve essere diminuita a 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

#### *Dose dimenticata*

Se il paziente dimentica una dose di EDURANT entro le 12 ore successive all'orario in cui viene solitamente assunta, il paziente deve assumere il medicinale con un pasto il prima possibile e prendere la dose successiva all'orario normalmente programmato. Se un paziente dimentica una dose di EDURANT e sono trascorse più di 12 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata, ma ricominciare con la dose prevista al solito orario.

Se un paziente vomita entro 4 ore dall'assunzione del medicinale, un'altra compressa di EDURANT deve essere assunta con un pasto. Se un paziente vomita più di 4 ore dopo l'assunzione del medicinale,

il paziente non ha bisogno di prendere un'altra dose di EDURANT fino alla prossima dose normalmente programmata.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Esistono informazioni limitate sull'uso di EDURANT in pazienti con età > 65 anni. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di EDURANT nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). EDURANT deve essere impiegato con cautela in questa popolazione di pazienti.

#### *Compromissione renale*

EDURANT è stato principalmente studiato nei pazienti con funzionalità renale normale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di rilpivirina nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Rilpivirina deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale. Nei pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale, l'associazione di rilpivirina e di un forte inibitore del CYP3A (ad esempio inibitore della proteasi dell'HIV potenziato con ritonavir) deve essere presa in considerazione solo se il beneficio supera il rischio (vedere paragrafo 5.2).

Il trattamento con rilpivirina ha determinato un iniziale lieve aumento dei livelli medi di creatinina sierica che è rimasta stabile nel tempo e non è stata considerata clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.8).

#### *Compromissione epatica*

Ci sono informazioni limitate riguardo l'uso di EDURANT nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Classe A o B di Child-Pugh). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di EDURANT in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. EDURANT deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica moderata. EDURANT non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh). Pertanto, EDURANT non è raccomandato nei pazienti con severa compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di EDURANT nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

#### *Gravidanza*

In gravidanza sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina, pertanto la carica virale deve essere attentamente monitorata. In alternativa, può essere preso in considerazione il passaggio ad un altro regime con terapia antiretrovirale (Anti Retroviral Therapy, ART) (vedere paragrafi 4.4, 4.6, 5.1 e 5.2).

### Modo di somministrazione

EDURANT deve essere assunto per via orale, una volta al giorno **con un pasto** (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda che la compressa rivestita con film sia assunta intera con acqua e non sia masticata o rotta.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

EDURANT non deve essere impiegato in associazione ai seguenti medicinali, poiché possono manifestarsi riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina (a causa dell'induzione dell'enzima CYP3A o dell'aumento del pH gastrico), che può comportare una perdita dell'effetto terapeutico di EDURANT (vedere paragrafo 4.5):

- Gli anticonvulsivanti carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina
- Gli antimicobatterici rifampicina, rifapentina

- Gli inibitori della pompa protonica, come omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo
- Il glucocorticoide desametasone sistemico, eccetto come una dose singola
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

##### Fallimento virologico e sviluppo di resistenza

EDURANT non è stato valutato in pazienti con precedente fallimento virologico a qualsiasi altra terapia antiretrovirale. L'elenco delle mutazioni associate alla resistenza alla rilpivirina presentata nel paragrafo 5.1 deve solamente guidare all'uso di EDURANT nella popolazione naïve al trattamento.

Nell'analisi aggregata di efficacia degli studi di Fase III negli adulti della durata di 96 settimane, i pazienti trattati con rilpivirina con una carica virale basale > 100.000 HIV-1 RNA copie/ml avevano un rischio maggiore di fallimento virologico (18,2% con rilpivirina rispetto al 7,9% con efavirenz) rispetto ai pazienti con carica virale basale ≤ 100.000 HIV-1 RNA copie/ml (5,7% con rilpivirina rispetto al 3,6% con efavirenz). È stato osservato il rischio maggiore di fallimento virologico nei pazienti nel braccio con rilpivirina nelle prime 48 settimane di questi studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Pazienti con una carica virale basale > 100.000 HIV-1 RNA copie/ml che hanno avuto esperienza di fallimento virologico hanno esibito un più alto tasso di resistenza al trattamento alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI).

Un maggior numero di pazienti falliti virologicamente con rilpivirina rispetto ai falliti virologicamente con efavirenz ha sviluppato resistenza associata a lamivudina/emtricitabina (vedere paragrafo 5.1).

I risultati negli adolescenti (da 12 a 18 anni di età) nello studio TMC278-C213 sono stati generalmente in linea con questi dati (per i dettagli vedere paragrafo 5.1).

Solo gli adolescenti che si prevede possano avere una buona aderenza alla terapia antiretrovirale devono essere trattati con rilpivirina in quanto l'aderenza non ottimale può portare allo sviluppo di resistenza e alla perdita di future opzioni di terapia.

Come con altri medicinali antiretrovirali, il test di resistenza deve guidare l'uso di rilpivirina (vedere paragrafo 5.1).

##### Effetti cardiovascolari

A dosi sovra-terapeutiche (75 e 300 mg una volta al giorno), rilpivirina è stata associata al prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma (ECG) (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 5.2). EDURANT alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è associata a un effetto clinicamente rilevante sul QTc. EDURANT deve essere usato con cautela quando co-somministrato insieme a medicinali con un rischio noto di torsione di punta (*Torsade de Pointes*).

##### Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti infetti da HIV che, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale combinata (CART), manifestano una severa immunodeficienza, è possibile che insorga una reazione infiammatoria verso agenti patogeni opportunistici asintomatici o residui, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di norma, tali reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi importanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite causata da *Pneumocystis jirovecii*. Devono essere valutati eventuali sintomi infiammatori e, se necessario, deve essere istituito un trattamento.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves ed epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

#### *Gravidanza*

Edurant deve essere impiegato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio. Quando 25 mg di rilpivirina una volta al giorno sono stati assunti in gravidanza, sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina. Negli studi di Fase III, un'esposizione inferiore a rilpivirina, simile a quella osservata in gravidanza, è stata associata a un maggiore rischio di fallimento virologico, pertanto la carica virale deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafi 4.6, 5.1 e 5.2). In alternativa, può essere preso in considerazione il passaggio ad un altro regime di (ART).

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti di EDURANT

EDURANT contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo prodotto medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Medicinali che incidono sull'esposizione a rilpivirina

Rilpivirina è principalmente metabolizzata dal citocromo P450 (CYP)3A. I medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A possono quindi influire sulla *clearance* di rilpivirina (vedere paragrafo 5.2). È stato osservato che la co-somministrazione di rilpivirina e medicinali che inducono il CYP3A riduce le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, con una diminuzione dell'effetto terapeutico di rilpivirina. È stato osservato che la co-somministrazione di rilpivirina e di medicinali che inibiscono il CYP3A aumenta le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. La co-somministrazione di rilpivirina e medicinali che aumentano il pH gastrico può generare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, con una potenziale diminuzione dell'effetto terapeutico di EDURANT.

#### Medicinali influenzati dall'utilizzo di rilpivirina

Rilpivirina somministrata alla dose di 25 mg una volta al giorno è improbabile che abbia un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione ai medicinali metabolizzati dagli enzimi CYP. Rilpivirina inibisce la glicoproteina-P (gp-P) *in vitro* (IC<sub>50</sub> is 9,2 μM). In uno studio clinico rilpivirina non ha influenzato significativamente la farmacocinetica della digossina. Tuttavia, non si può escludere completamente che rilpivirina possa aumentare l'esposizione ad altri medicinali trasportati dalla glicoproteina-P che sono più sensibili all'inibizione della gp-P intestinale ad esempio dabigatran etexilato.

Rilpivirina è un inibitore *in vitro* del trasportatore Multi Antimicrobial Extrusion Protein (MATE)-2K con un IC<sub>50</sub> < 2,7 nM. Attualmente non sono note le implicazioni cliniche di questi risultati.

Nella tabella 1 sono riportate le interazioni comprovate e teoriche che possono manifestarsi con i medicinali antiretrovirali e non antiretrovirali principali.

#### ***Tabella delle interazioni***

Studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti

Le interazioni fra rilpivirina e i medicinali co-somministrati sono elencate nella tabella 1 (l'aumento è indicato con “↑”, la diminuzione con “↓”, l'assenza di variazione con “↔”, l'inapplicabilità con “NA” (*not applicable*), l'intervallo di confidenza con “IC”).

<b>Tabella 1: INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SULLA DOSE CON ALTRI MEDICINALI</b>		
<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazioni Variazione media geometrica (%)</b>	<b>Raccomandazioni relative alla co-somministrazione</b>
<b>ANTINFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)/Inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (N[t]RTI) dell'HIV</i>		
Didanosina*# 400 mg una volta al giorno	AUC didanosina ↑ 12% C <sub>min</sub> didanosina, NA C <sub>max</sub> didanosina ↔ AUC rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina ↔ C <sub>max</sub> rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Didanosina deve essere somministrata almeno due ore prima o quattro ore dopo la somministrazione di rilpivirina.
Tenofovir disoproxil*# 245 mg una volta al giorno	AUC tenofovir ↑ 23% C <sub>min</sub> tenofovir ↑ 24% C <sub>max</sub> tenofovir ↑ 19% AUC rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina ↔ C <sub>max</sub> rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Altri NRTI (abacavir, emtricitabina, lamivudina, stavudina e zidovudina)	Non studiato. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) dell'HIV</i>		
Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) (delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina)	Non studiato.	La co-somministrazione di rilpivirina con altri NNRTI non è raccomandata.
<i>Inibitori della proteasi (IP) dell'HIV – con co-somministrazione di ritonavir a basse dosi</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg una volta al giorno	AUC darunavir ↔ C <sub>min</sub> darunavir ↓ 11% C <sub>max</sub> darunavir ↔ AUC rilpivirina ↑ 130% C <sub>min</sub> rilpivirina ↑ 178% C <sub>max</sub> rilpivirina ↑ 79%  (inibizione degli enzimi CYP3A)	L'uso concomitante di rilpivirina con inibitori della proteasi potenziati con ritonavir genera un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, ma non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Lopinavir/ritonavir (capsule morbide in gel)*# 400/100 mg due volte al giorno	AUC lopinavir ↔ C <sub>min</sub> lopinavir ↓ 11% C <sub>max</sub> lopinavir ↔ AUC rilpivirina ↑ 52% C <sub>min</sub> rilpivirina ↑ 74% C <sub>max</sub> rilpivirina ↑ 29%  (inibizione degli enzimi CYP3A)	
Altri IP potenziati ( <i>boosted</i> ) (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Non studiato.	
<i>Inibitori della proteasi (IP) dell'HIV – senza co-somministrazione di ritonavir a basse dosi</i>		
IP non potenziati ( <i>unboosted</i> ) (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Non studiato. Si prevede un aumento dell'esposizione a rilpivirina.  (inibizione degli enzimi CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<i>Antagonisti del recettore delle chemochine CCR5</i>		
Maraviroc	Non studiato. Non si prevede alcun'interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

<i>Inibitori dell'attività "strand transfer" dell'integrasi dell'HIV</i>		
Raltegravir*	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C <sub>min</sub> ↑ 27% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 10% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C <sub>min</sub> ↔ rilpivirina C <sub>max</sub> ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>Altri antivirali</b>		
Ribavirina	Non studiato. Non si prevede alcun'interazione farmaco-farmaco clinicamente rilevante.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Simeprevir*	simeprevir AUC ↔ simeprevir C <sub>min</sub> ↔ simeprevir C <sub>max</sub> ↑ 10% rilpivirina AUC ↔ rilpivirina C <sub>min</sub> ↑ 25% rilpivirina C <sub>max</sub> ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>ALTRI FARMACI</b>		
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Carbamazepina Oxcarbazepina Fenorbitale Fenitoina	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a questi anticonvulsivanti come co-somministrazione. Può manifestarsi una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIMICOTICI AZOLICI</b>		
Chetoconazolo*# 400 mg una volta al giorno	AUC chetoconazolo ↓ 24% C <sub>min</sub> chetoconazolo ↓ 66% C <sub>max</sub> chetoconazolo ↔  (induzione di CYP3A a causa di alte dosi di rilpivirina nello studio)  AUC rilpivirina ↑ 49% C <sub>min</sub> rilpivirina ↑ 76% C <sub>max</sub> rilpivirina ↑ 30%  (inibizione degli enzimi CYP3A)	Alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando rilpivirina è co-somministrato con chetoconazolo.
Fluconazolo Itraconazolo Posaconazolo Voriconazolo	Non studiato. L'uso concomitante di EDURANT con antimicotici azolici può generare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (inibizione degli enzimi CYP3A)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
Rifabutina* 300 mg una volta al giorno <sup>†</sup>  300 mg una volta al giorno (+ 25 mg di rilpivirina una volta al giorno)	AUC rifabutina ↔ C <sub>min</sub> rifabutina ↔ C <sub>max</sub> rifabutina ↔ AUC 25-O-desacetil-rifabutina ↔ C <sub>min</sub> 25-O-desacetil-rifabutina ↔ C <sub>max</sub> 25-O-desacetil-rifabutina ↔  rilpivirina AUC ↓ 42% rilpivirina C <sub>min</sub> ↓ 48% rilpivirina C <sub>max</sub> ↓ 31%	Durante la co-somministrazione di rilpivirina con rifabutina, la dose di rilpivirina deve essere aumentata da 25 mg una volta al giorno a 50 mg una volta al giorno. Quando termina la co-somministrazione con rifabutina, la dose di rilpivirina deve essere diminuita a 25 mg una volta al giorno.

300 mg una volta al giorno (+ 50 mg di rilpivirina una volta al giorno)	rilpivirina AUC ↑ 16%* rilpivirina C <sub>min</sub> ↔* rilpivirina C <sub>max</sub> ↑ 43%*  * rispetto a 25 mg di rilpivirina da sola una volta al giorno  (induzione degli enzimi CYP3A)	
Rifampicina*# 600 mg una volta al giorno	AUC rifampicina ↔ C <sub>min</sub> rifampicina, NA C <sub>max</sub> rifampicina ↔ AUC 25-desacetil-rifampicina ↓ 9% C <sub>min</sub> 25-desacetil-rifampicina, NA C <sub>max</sub> 25-desacetil-rifampicina ↔ AUC rilpivirina ↓ 80% C <sub>min</sub> rilpivirina ↓ 89% C <sub>max</sub> rilpivirina ↓ 69%  (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a rifampicina, come co-somministrazione è probabile che comporti una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
Rifapentina	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a rifapentina, come co-somministrazione è probabile che comporti una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIBIOTICI MACROLIDI</b>		
Claritromicina Eritromicina	Non studiato. Si prevede un aumento dell'esposizione a rilpivirina.  (inibizione degli enzimi CYP3A)	Se possibile, devono essere considerate alternative terapeutiche come azitromicina.
<b>GLUCOCORTICOIDI</b>		
Desametasone (sistemico, eccetto come dose singola)	Non studiato. Si prevedono riduzioni dose dipendente delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a desametasone sistemico (eccetto come dose singola), come co-somministrazione, può manifestarsi una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3). Devono essere considerate alternative terapeutiche, in particolare per un uso a lungo termine.
<b>INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>		
Omeprazolo*# 20 mg una volta al giorno	AUC omeprazolo ↓ 14% C <sub>min</sub> omeprazolo, NA C <sub>max</sub> omeprazolo ↓ 14% AUC rilpivirina ↓ 40% C <sub>min</sub> rilpivirina ↓ 33% C <sub>max</sub> rilpivirina ↓ 40%  (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a inibitori della pompa protonica, come co-somministrazione è probabile che comporti una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).
Lansoprazolo Rabeprazolo Pantoprazolo Esomeprazolo	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	



<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI HISTAMINERGICI H<sub>2</sub></b>		
Famotidina*# dose singola da 40 mg assunta 12 ore prima di rilpivirina	AUC rilpivirina ↓ 9% C <sub>min</sub> rilpivirina, NA C <sub>max</sub> rilpivirina ↔	L'associazione di rilpivirina e antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> deve essere impiegata con particolare cautela. Devono essere utilizzati solo gli antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> che possono essere dosati una volta al giorno. Deve essere usato un rigoroso programma di dose, con l'assunzione degli antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> almeno 12 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di rilpivirina.
Famotidina*# dose singola da 40 mg assunta 2 ore prima di rilpivirina	AUC rilpivirina ↓ 76% C <sub>min</sub> rilpivirina, NA C <sub>max</sub> rilpivirina ↓ 85%  (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	
Famotidina*# dose singola da 40 mg assunta 4 ore dopo di rilpivirina	AUC rilpivirina ↑ 13% C <sub>min</sub> rilpivirina, NA C <sub>max</sub> rilpivirina ↑ 21%	
Cimetidina Nizatidina Ranitidina	Non studiato.  (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	
<b>ANTIACIDI</b>		
Antiacidi (ad esempio, idrossido di alluminio o magnesio, calcio carbonato)	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (ridotto assorbimento a causa dell'aumento del pH gastrico)	L'associazione di rilpivirina e antiacidi deve essere impiegata con particolare cautela. Gli antiacidi devono essere somministrati almeno 2 ore prima o 4 ore dopo la somministrazione di rilpivirina.
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone* 60-100 mg una volta al giorno, dose personalizzata	AUC R(-) metadone ↓ 16% C <sub>min</sub> R(-) metadone ↓ 22% C <sub>max</sub> R(-) metadone ↓ 14% AUC rilpivirina ↔* C <sub>min</sub> rilpivirina ↔* C <sub>max</sub> rilpivirina ↔* * in base a controlli storici.	Non occorre alcun aggiustamento della dose, quando si inizia la co-somministrazione di metadone con rilpivirina. Tuttavia, si raccomanda di effettuare un monitoraggio clinico, poiché in alcuni pazienti può essere necessario aggiustare la terapia di mantenimento con metadone.
<b>ANTIARITMICI</b>		
Digossina*	digossina AUC ↔ digossina C <sub>min</sub> NA digossina C <sub>max</sub> ↔	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
Dabigatran etexilato	Non studiato. Non si può escludere un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.  (inibizione di P-gp intestinale)	L'associazione di rilpivirina e dabigatran etexilato deve essere utilizzata con cautela.
<b>ANTIDIABETICI</b>		
Metformina* 850 mg dose singola	metformina AUC ↔ metformina C <sub>min</sub> NA metformina C <sub>max</sub> ↔	Non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<b>PRODOTTI ERBORISTICI</b>		
Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Non studiato. Si prevedono riduzioni significative delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  (induzione degli enzimi CYP3A)	Rilpivirina non deve essere impiegato in associazione a prodotti contenenti l'Erba di San Giovanni poiché può manifestarsi una perdita dell'effetto terapeutico di rilpivirina (vedere paragrafo 4.3).

<b>ANALGESICI</b>		
Paracetamolo*# 500 mg dose singola	AUC paracetamolo ↔ C <sub>min</sub> paracetamolo, NA C <sub>max</sub> paracetamolo ↔ AUC rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina ↑ 26% C <sub>max</sub> rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Etinilestradiolo* 0,035 mg una volta al giorno Noretindrone* 1 mg una volta al giorno	AUC etinilestradiolo ↔ C <sub>min</sub> etinilestradiolo ↔ C <sub>max</sub> etinilestradiolo ↑ 17% AUC noretindrone ↔ C <sub>min</sub> noretindrone ↔ C <sub>max</sub> noretindrone ↔ AUC rilpivirina ↔* C <sub>min</sub> rilpivirina ↔* C <sub>max</sub> rilpivirina ↔* * in base a controlli storici.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>INIBITORI DELLA HMG CO-A REDUTTASI</b>		
Atorvastatina*# 40 mg una volta al giorno	AUC atorvastatina ↔ C <sub>min</sub> atorvastatina ↓ 15% C <sub>max</sub> atorvastatina ↑ 35% AUC rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina ↔ C <sub>max</sub> rilpivirina ↓ 9%	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil*# 50 mg dose singola	AUC sildenafil ↔ C <sub>min</sub> sildenafil, NA C <sub>max</sub> sildenafil ↔ AUC rilpivirina ↔ C <sub>min</sub> rilpivirina ↔ C <sub>max</sub> rilpivirina ↔	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Vardenafil Tadalafil	Non studiato.	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

\* L'interazione fra rilpivirina e il medicinale è stata valutata in uno studio clinico. Sono state previste tutte le altre interazioni farmaco-farmaco evidenziate.

# Lo studio d'interazione è stato condotto con una dose maggiore di quella raccomandata per rilpivirina, valutando l'effetto massimo sul medicinale co-somministrato. La raccomandazione della dose è applicabile alla dose raccomandata di rilpivirina da 25 mg una volta al giorno.

† Questo studio di interazione è stato condotto con una dose più alta di rilpivirina rispetto a quella raccomandata.

### Medicinali che prolungano il QT

Esistono informazioni limitate sul potenziale di un'interazione farmacodinamica fra rilpivirina e medicinali che prolungano l'intervallo QTc nell'ECG. In uno studio condotto in soggetti sani, è stato dimostrato che dosi superiori a quelle terapeutiche di rilpivirina (75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno) hanno prolungato l'intervallo QTc nell'ECG (vedere paragrafo 5.1). EDURANT deve essere utilizzato con cautela, se co-somministrato con un medicinale noto per provocare un rischio di *torsione di punta*.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) indica l'assenza di tossicità malformativa o feto / neonatale di rilpivirina (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2). In gravidanza sono state osservate esposizioni inferiori a rilpivirina, pertanto la carica virale deve essere attentamente monitorata.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di rilpivirina può essere preso in considerazione durante la gravidanza, se necessario.

### Allattamento

Non è noto se rilpivirina venga escreta nel latte materno. Rilpivirina viene escreto nel latte dei ratti. Le madri devono essere informate di non allattare con latte materno se sono in terapia con rilpivirina, sia per la potenziale trasmissione dell'HIV, sia per le potenziali reazioni avverse da rilpivirina nei neonati allattati con latte materno.

### Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto di rilpivirina sulla fertilità umana. Negli studi condotti sugli animali non sono stati riscontrati effetti clinicamente rilevanti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

EDURANT non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, affaticamento, capogiro e sonnolenza sono stati riportati in alcuni pazienti che hanno assunto EDURANT e ciò deve essere considerato nel valutare la capacità del paziente di guidare o usare i macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il programma di sviluppo clinico (1.368 pazienti degli studi clinici di Fase III, controllati, TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE)), il 55,7% dei soggetti ha manifestato almeno una reazione avversa al farmaco (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate ( $\geq 2\%$ ) che erano almeno di moderata intensità sono state depressione (4.1%), cefalea (3.5%), insonnia (3.5%), eruzione cutanea (2.3%) e dolore addominale (2.0%). Le più frequenti ADRs gravi correlate al trattamento sono state segnalate in 7 (1.0%) pazienti trattati con rilpivirina. La durata mediana di esposizione per i pazienti arruolati nel braccio dello studio con rilpivirina e con efavirenz è stata rispettivamente di 104,3 settimane e di 104,1 settimane. Le ADR si sono verificate maggiormente nelle prime 48 settimane di trattamento.

Le alterazioni degli esami di laboratorio, riscontrate in seguito al trattamento in questione, (grado 3 o grado 4), ritenute ADR, riportate in pazienti trattati con EDURANT, sono state aumento dell'amilasi pancreatica (3.8%), aumento AST (2.3%), aumento ALT (1.6%), aumento del colesterolo LDL (a digiuno, 1.5%), diminuzione della conta dei globuli bianchi (1.2%), aumento della lipasi (0.9%), aumento della bilirubina (0.7%), aumento dei trigliceridi (a digiuno, 0.6%), diminuzione dell'emoglobina (0.1%), diminuzione della conta piastrinica (0.1%), e aumento del colesterolo totale (a digiuno, 0.1%).

### Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 sono riportati in forma sintetica le reazioni avverse segnalate in pazienti adulti trattati con rilpivirina.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (*system organ class*, SOC) e secondo la categoria di frequenza. La categoria di frequenza è definita come, molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno di ogni categoria di frequenza, le ADR sono riportate in ordine decrescente di frequenza.

<b>Tabella 2: Reazioni avverse riportate in pazienti adulti trattati con rilpivirina infetti da HIV, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali (dati aggregati provenienti dall'analisi alla settimana 96 degli studi di Fase III ECHO e THRIVE) N=686</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>	<b>Categoria di frequenza</b>	<b>ADR (rilpivirina + BR)</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	diminuzione della conta leucocitaria diminuzione dell'emoglobina diminuzione della conta piastrinica
Disturbi del sistema immunitario	non comune	sindrome da riattivazione immunitaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune	aumento del colesterolo totale (a digiuno) aumento del colesterolo LDL (a digiuno)
	comune	diminuzione dell'appetito aumento dei trigliceridi (a digiuno)
Disturbi psichiatrici	molto comune	insonnia
	comune	sogni anormali depressione disturbi del sonno umore depresso
Patologie del sistema nervoso	molto comune	cefalea capogiri
	comune	sonnolenza
Patologie gastrointestinali	molto comune	nausea aumento amilasi pancreatica
	comune	dolore addominale vomito aumento delle lipasi disturbo addominale secchezza della bocca
Patologie epatobiliari	molto comune	aumento delle transaminasi
	comune	aumento della bilirubina
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	affaticamento

BR= regime di background

N= numero di soggetti

#### *Alterazioni negli esami di laboratorio*

Nell'analisi alla settimana 96 degli studi clinici di Fase III ECHO e THRIVE, nel braccio rilpivirina la variazione media dal basale del colesterolo totale (a digiuno) è stata di 5 mg/dl, del colesterolo HDL (a digiuno) di 4 mg/dl, del colesterolo LDL (a digiuno) di 1 mg/dl e dei trigliceridi (a digiuno) di -7 mg/dl.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Sindrome da riattivazione immunitaria*

Nei pazienti con infezione da HIV con severa immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale combinata (CART), è possibile che s'instauri una reazione infiammatoria verso infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves ed epatite autoimmune); tuttavia il tempo all'insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

##### Popolazione pediatrica (da 12 a 18 anni di età)

La valutazione della sicurezza si è basata sull'analisi alla settimana 48 di uno studio di Fase II, TMC278-C213, a singolo braccio, in aperto, in cui 36 pazienti adolescenti con infezione HIV-1 mai sottoposti al trattamento antiretrovirale del peso di almeno 32 kg hanno assunto rilpivirina (25 mg una volta al giorno) in associazione con altri agenti antiretrovirali (vedere paragrafo 5.1). La durata mediana dell'esposizione per i pazienti era 63,5 settimane. Non ci sono stati pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di ADR. Non sono state identificate nuove ADR rispetto a quelle osservate negli adulti.

La maggior parte delle ADR è stata di grado 1 o 2. Le ADR più comuni (di tutti i gradi, maggiori o uguali al 10%) sono state cefalea (19,4%), depressione (19,4%), sonnolenza (13,9%) e nausea (11,1%). Non sono state riportate anomalie di laboratorio di grado 3-4 per AST/ALT o ADR di grado 3-4 di incremento delle transaminasi.

Non sono state individuate nuove problematiche di sicurezza nell'analisi alla Settimana 240 dello studio TMC278-C213 negli adolescenti.

La sicurezza e l'efficacia di rilpivirina nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Altre popolazioni speciali

##### *Pazienti con coinfezione da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C*

Nei pazienti coinfecti dai virus dell'epatite B o C in trattamento con rilpivirina, l'incidenza dell'aumento degli enzimi epatici è stata maggiore rispetto a quella riscontrata in pazienti non coinfecti trattati con rilpivirina. Questa osservazione è stata la stessa del braccio di trattamento con efavirenz. La farmacocinetica di rilpivirina in pazienti coinfecti è stata paragonabile a quella dei pazienti senza coinfezione.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da EDURANT. L'esperienza di sovradosaggio con rilpivirina nell'uomo è limitata. Sintomi di sovradosaggio possono includere cefalea, nausea, capogiro e/o sogni anomali. Il trattamento del sovradosaggio di rilpivirina consiste in misure di supporto generali, tra cui il monitoraggio dei segni vitali, l'ECG (intervallo QT) e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Un'ulteriore gestione deve essere svolta come indicato clinicamente o come raccomandato dal centro antiveleni nazionale, se disponibile. Poiché rilpivirina mostra un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi riesca a eliminare quantità significative di principio attivo dal sangue.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale per uso sistemico, inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AG05.

#### Meccanismo di azione

Rilpivirina è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI) diarilpirimidinico dell'HIV-1. L'attività di rilpivirina è mediata dall'inibizione non competitiva della trascrittasi inversa dell'HIV-1. Rilpivirina non inibisce la DNA polimerasi cellulare  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  umana.

#### Attività antivirale *in vitro*

Rilpivirina mostra un'attività contro ceppi di laboratorio dell'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild type*) in una linea dei linfociti T con infezione acuta e con valori medi di  $EC_{50}$  per HIV-1/IIIB di 0,73 nM (0,27 ng/ml). Benché rilpivirina abbia dimostrato di possedere una limitata attività contro il virus dell'HIV-2 *in vitro*, con valori di  $EC_{50}$  compresi fra 2.510 e 10.830 nM (da 920 a 3.970 ng/ml) e in assenza di dati clinici, il trattamento dell'infezione da HIV-2 con rilpivirina non è raccomandato.

Rilpivirina ha anche dimostrato di possedere un'attività antivirale contro un ampio campione rappresentativo di isolati primari del gruppo M dell'HIV-1 (sottotipi A, B, C, D, F, G e H), con valori di  $EC_{50}$  compresi fra 0,07 e 1,01 nM (da 0,03 a 0,37 ng/ml) e, isolati primari del gruppo O compresi fra 2,88 e 8,45 nM (da 1,06 a 3,10 ng/ml).

## Resistenza

### *In colture cellulari*

Sono stati selezionati in colture cellulari ceppi resistenti a rilpivirina partendo dall'HIV-1 di fenotipo selvaggio (*wild type*) di origini e sottotipi differenti e da HIV-1 resistente agli NNRTI. Le mutazioni associate a resistenza più comunemente osservate comprendevano L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C e M230I.

La resistenza a rilpivirina è stata determinata come un valore di fold change (FC) dell'EC<sub>50</sub> al di sopra del *cut-off* biologico (*biological cut-off* - BCO) del test.

### *Pazienti adulti mai sottoposti al trattamento*

Per l'analisi di resistenza, è stata usata una definizione più ampia di fallimento virologico rispetto all'analisi di efficacia primaria. Nell'analisi di resistenza aggregata alla settimana 48, derivante dagli studi clinici di Fase III, 62 fallimenti virologici (su un totale di 72) nel braccio di trattamento con rilpivirina presentavano dati di resistenza al basale e al momento del fallimento. In questa analisi le mutazioni associate a resistenza all'NNRTI sviluppatasi in almeno 2 fallimenti virologici con rilpivirina erano: V90I, K101E, E138K, E138Q, Y181C, V189I, H221Y e F227C. Negli studi clinici, la presenza delle mutazioni V90I e V189I, al basale, non ha inciso sulla risposta. La sostituzione E138K è emersa più frequentemente durante il trattamento con rilpivirina, comunemente in combinazione con la sostituzione M184I. Nell'analisi alla settimana 48, 31 su 62 fallimenti virologici con rilpivirina avevano mutazioni associate a resistenza a NNRTI e NRTI concomitanti; 17 di questi 31 avevano la combinazione di E138K e M184I. Le mutazioni più comuni erano le stesse nelle analisi alla settimana 48 e settimana 96.

Nell'analisi di resistenza aggregata alla settimana 96, sono stati osservati bassi tassi di fallimento virologico nelle seconde 48 settimane di trattamento rispetto alle prime 48 settimane. Dalla settimana 48 alla settimana 96 si sono verificati ulteriori 24 (3,5%) e 14 (2,1%) fallimenti virologici rispettivamente nel braccio rilpivirina e nel braccio efavirenz. Di questi fallimenti virologici, 9 su 24 e 4 su 14 erano in pazienti con carica virale al basale < 100.000 copie/ml, rispettivamente.

### *Pazienti adolescenti mai sottoposti al trattamento*

Nell'analisi di resistenza alla settimana 240 dello studio TMC278-C213, le mutazioni associate alla resistenza (*resistance-associated mutations*, RAM) a rilpivirina sono state osservate nel 46,7% (7/15) dei soggetti con fallimento virologico e dati genotipici post-basale. Tutti i soggetti con RAM a rilpivirina avevano anche almeno 1 RAM a NRTI emergente al trattamento all'ultimo time point post-basale con i dati genotipici.

Considerando tutti i dati disponibili *in vitro* e *in vivo* nei soggetti mai sottoposti al trattamento, è probabile che le mutazioni associate a resistenza di seguito riportate, se presenti al basale, possano incidere sull'attività di rilpivirina: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, e M230L.

Queste mutazioni associate alla resistenza di rilpivirina devono costituire solo una guida per l'utilizzo di EDURANT nella popolazione mai sottoposta al trattamento. Queste mutazioni associate alla resistenza sono derivate dai dati di studi *in vivo* che coinvolgono solamente soggetti mai sottoposti al trattamento e pertanto non possono essere usati per predire l'attività di rilpivirina in soggetti che hanno fallito virologicamente un regime contenente un antiretrovirale.

Come con altri medicinali antiretrovirali, i test di resistenza devono costituire una guida per l'utilizzo di EDURANT.

## Resistenza crociata

### *Virus mutanti sito-specifici resistenti agli NNRTI*

In un campione rappresentativo di 67 ceppi di laboratorio ricombinanti di HIV-1 con una mutazione associata a resistenza, in posizione della trascrittasi inversa, a NNRTI, comprese le più comunemente riscontrate K103N e Y181C, rilpivirina ha mostrato un'attività antivirale contro 64 (96%) di questi ceppi. Le singole mutazioni associate a resistenza con una perdita di sensibilità a rilpivirina sono state: K101P, Y181I e Y181V. La sostituzione K103N da sola non ha comportato una riduzione della

suscettibilità a rilpivirina ma la combinazione di K103N e L100I è risultata in una riduzione della suscettibilità di 7 volte alla rilpivirina.

#### *Isolati clinici ricombinanti*

Il 62% di 4.786 isolati clinici ricombinanti dell'HIV-1, resistenti a efavirenz e/o a nevirapina, ha mantenuto una sensibilità a EDURANT ( $FC \leq BCO$ ).

#### *Pazienti adulti con infezione da HIV-1 mai sottoposti al trattamento*

Nell'analisi aggregata della resistenza alla settimana 96 degli studi clinici di Fase III (ECHO e THRIVE), 42 su 86 pazienti con fallimenti virologici per il trattamento con rilpivirina hanno mostrato resistenza emergente dal trattamento con rilpivirina (analisi genotipica). In questi pazienti, è stata osservata resistenza crociata fenotipica come segue: etravirina 32/42, efavirenz 30/42 e nevirapina 16/42. Nei pazienti con una carica virale al basale  $\leq 100.000$  copie/ml, 9 su 27 pazienti con fallimento virologico a rilpivirina hanno mostrato resistenza emergente dal trattamento con rilpivirina (analisi genotipica), con la seguente frequenza di resistenza crociata fenotipica: etravirina 4/9, efavirenz 3/9 e nevirapina 1/9.

#### Effetti sull'elettrocardiogramma

L'effetto di rilpivirina alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno sull'intervallo QTcF, è stato valutato in uno studio di *crossover*, randomizzato, controllato con placebo e principio attivo (moxifloxacina 400 mg una volta al giorno) in 60 adulti sani, con 13 misurazioni in 24 ore allo *steady-state*. EDURANT somministrato alla dose raccomandata di 25 mg una volta al giorno, non è associato ad alcun effetto clinicamente rilevante sul QTc.

Per dosi superiori a quelle terapeutiche di 75 mg una volta al giorno e 300 mg una volta al giorno di rilpivirina valutate in soggetti adulti sani, le differenze medie massime (95% margine superiore di confidenza) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo e dopo correzione del basale sono risultate pari a 10,7 (15,3) e 23,3 (28,4) msec, rispettivamente.

La somministrazione allo *steady-state* di una dose di rilpivirina di 75 mg una volta al giorno e di 300 mg una volta al giorno, ha generato rispettivamente una  $C_{max}$  media di circa 2,6 volte e 6,7 volte superiore alla  $C_{max}$  media allo *steady-state* osservata con la dose raccomandata di rilpivirina di 25 mg una volta al giorno.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Pazienti adulti con infezione da HIV-1 mai sottoposti al trattamento*

L'evidenza dell'efficacia di rilpivirina si basa sulle analisi dei dati, relativi a 2 studi clinici di Fase III, randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, TMC278-C209 (ECHO) e TMC278-C215 (THRIVE) della durata di 96 settimane. Gli studi avevano disegno identico, ad eccezione del regime di *background* (BR). Nell'analisi di efficacia alla settimana 96, è stato valutato il tasso di risposta virologica [carica virale non individuabile confermata ( $< 50$  copie di HIV-1 RNA/ml)] in pazienti in trattamento con una dose di rilpivirina da 25 mg una volta al giorno oltre al BR rispetto al tasso di risposta dei pazienti trattati con una dose di efavirenz da 600 mg una volta al giorno oltre a un BR. In ciascuno studio è stata osservata un'efficacia analoga per rilpivirina dimostrando la non inferiorità rispetto a efavirenz.

Sono stati arruolati pazienti infettati da HIV-1, mai trattati con antiretrovirali, con un HIV-RNA plasmatico  $\geq 5.000$  copie/ml e sono stati sottoposti a *screening* di sensibilità agli N(t)RTI e di assenza di mutazioni specifiche associate a resistenza agli NNRTI. In ECHO, il BR stabilito comprendeva gli N(t)RTIs, tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina. In THRIVE, il BR era costituito da 2 N(t)RTI selezionati dallo sperimentatore: tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina o zidovudina più lamivudina o abacavir più lamivudina. In ECHO, la randomizzazione era stratificata secondo la carica virale allo *screening*. In THRIVE, la randomizzazione era stratificata secondo la carica virale allo *screening* e il BR degli N(t)RTI.

Sono stati analizzati i dati di 690 pazienti dello studio ECHO e 678 di THRIVE, che avevano completato 96 settimane di trattamento o che avevano interrotto lo studio anzitempo.

Nell'analisi aggregata di ECHO e THRIVE, i dati demografici e le caratteristiche al basale erano equilibrate fra il braccio di trattamento con rilpivirina e quello con efavirenz. La tabella 3 visualizza le caratteristiche patologiche basali dei pazienti nei bracci di trattamento con rilpivirina ed efavirenz.

<b>Tabella 3: Caratteristiche patologiche basali di pazienti adulti con infezione da HIV-1, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali, negli studi clinici ECHO e THRIVE (analisi aggregate)</b>		
	<b>Dati aggregati provenienti dagli studi ECHO e THRIVE</b>	
	<b>Rilpivirina + BR N=686</b>	<b>Efavirenz + BR N=682</b>
<b>Caratteristiche patologiche basali</b>		
RNA dell'HIV-1 medio plasmatico al basale, log <sub>10</sub> copie/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Conta cellulare (range) CD4+ basale mediana, x 10 <sup>6</sup> cellule/l	249 (1-888)	260 (1-1.137)
Percentuale di pazienti con: Coinfezione da virus dell'epatite B/C	7,3%	9,5%
Percentuale di pazienti con i seguenti BR tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina zidovudina più lamivudina abacavir più lamivudina	80,2% 14,7% 5,1%	80,1% 15,1% 4,8%

BR = regime di background

La tabella 4 che segue, mostra risultati dell'analisi di efficacia alla settimana 48 e alla settimana 96 per pazienti trattati con rilpivirina e pazienti trattati con efavirenz, provenienti dai dati aggregati degli studi clinici ECHO e THRIVE. Il tasso di risposta alla settimana 96 (carica virale confermata non rilevabile < 50 HIV-1 RNA copie/ml) era paragonabile tra il braccio rilpivirina e il braccio efavirenz. L'incidenza di fallimenti virologici era maggiore nel braccio rilpivirina rispetto al braccio efavirenz alla settimana 96; tuttavia la maggior parte dei fallimenti virologici sono verificati nelle prime 48 settimane di trattamento.

L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi alla settimana 96 è stata maggiore nel braccio efavirenz rispetto al braccio rilpivirina. La maggior parte delle interruzioni si è verificata nelle prime 48 settimane di trattamento.

<b>Tabella 4: Outcome virologici in soggetti adulti negli studi ECHO e THRIVE (analisi dati aggregati alla settimana 48 (primario) e 96; TLOVR* popolazione ITT)</b>						
	<b>Outcome nell'analisi alla settimana 48</b>			<b>Outcome nell'analisi alla settimana 96</b>		
	<b>Rilpivirina + BR N=686</b>	<b>Efavirenz + BR N=682</b>	<b>Differenza osservata (IC 95%)<sup>±</sup></b>	<b>Rilpivirina + BR N=686</b>	<b>Efavirenz + BR N=682</b>	<b>Differenza osservata (IC 95%)<sup>±</sup></b>
Risposta (confermata < 50 copie di HIV-1 RNA/ml) <sup>§#</sup>	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Non-risposta						
Fallimento virologico <sup>†</sup>						
Totale	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100.000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100.000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Decessi	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Interruzioni a causa di eventi avversi (EA)	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Interruzioni per motivi non legati ad EA	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND



<b>Risposta per sottocategoria</b>						
<b>Per regime di background NRTI</b>						
Tenofovir/emtricitabina	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)
Zidovudina/lamivudina	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/lamivudina	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
<b>Per carica virale al basale (copie/ml)</b>						
≤ 100.000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100.000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
<b>Per conta CD4 al basale (10<sup>6</sup> cellule/l)</b>						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)

BR= background regimen; IC = intervallo di confidenza; N = numero di pazienti per gruppo di trattamento; ND= non determinato.

\* Tempo fino alla mancata risposta virologica della popolazione *intent-to-treat*.

± Basato su approssimazione normale

§ Soggetti che hanno raggiunto risposta virologica (due cariche virali consecutive < 50 copie/ml), mantenuta fino alla settimana 48 compresa.

# Differenza prevista dei tassi di risposta (IC al 95%) per l'analisi alla settimana 48: 1,6% (-2,2%; 5,3%); e per l'analisi alla settimana 96: -0,4% (-4,6%; 3,8%); per entrambi valore P < 0,0001 (non inferiorità al margine del 12%) dal modello di regressione logistica, compresi i fattori di stratificazione e lo studio.

† Fallimento virologico nell'analisi aggregata di efficacia: include soggetti che erano *rebounder* (carica virale confermata ≥ 50 copie/ml dopo esser stato *responder*) o che non sono mai stati soppressi (carica virale non confermata < 50 copie/ml, in corso o interrotta a causa della mancanza o della perdita di efficacia).

‡ ad esempio, perdite al follow-up, per mancata compliance, ritiro del consenso informato.

Alla settimana 96, nell'analisi aggregata degli studi clinici ECHO e THRIVE [differenza di trattamento stimata (IC al 95%): 11,3 (-6,8; 29,4)] la variazione media rispetto al basale nella conta cellulare di CD4+ è stata di +228 x 10<sup>6</sup> cellule/l nel braccio di trattamento con rilpivirina e di +219 x 10<sup>6</sup> cellule/l nel braccio di trattamento con efavirenz.

La tabella 5 mostra il risultato della resistenza per i pazienti con fallimento virologico definito dal protocollo, e genotipi accoppiati (al basale e fallimento) dall'analisi aggregata di resistenza alla settimana 96.

<b>Tabella 5: Risultato resistenza per NRTI in regime di background usati (dati aggregati dagli studi clinici ECHO e THRIVE nell'analisi di resistenza alla settimana 96)</b>				
	tenofovir/ emtricitabina	zidovudina/ lamivudina	abacavir/ lamivudina	Tutti*
<b>Trattati-Rilpivirina</b>				
Resistenza <sup>#</sup> a emtricitabina/lamivudina % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Resistenza a rilpivirina % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<b>Trattati-Efavirenz</b>				
Resistenza a emtricitabina/lamivudina % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Resistenza a efavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

---

\* Il numero di pazienti con fallimento virologico e genotipi appaiati (al basale e fallimento) sono stati 71,11, e 4 per rilpivirina e 30,10 e 2 per efavirenz, per i regimi tenofovir/emtricitabina, zidovudina/lamivudina, e abacavir/lamivudina, rispettivamente.

# Resistenza è stata definita come l'emergere di eventuali mutazioni associate a resistenza al fallimento.

Per questi pazienti il fallimento della terapia con rilpivirina e che hanno sviluppato resistenza ad rilpivirina, è stata generalmente osservata la resistenza crociata ad altri NNRTI approvati (etravirina, efavirenz, nevirapina).

TMC278-C204 è uno studio clinico di Fase IIb randomizzato, con controllo attivo, condotto in pazienti adulti infetti da HIV-1, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali, costituito da 2 parti: una parte iniziale di individuazione della dose eseguita parzialmente in cieco [dosi in cieco di rilpivirina] per un massimo di 96 settimane, seguita da una parte in aperto a lungo termine. Nella parte dello studio in aperto, i pazienti originariamente assegnati per randomizzazione a una delle tre dosi di rilpivirina sono stati tutti trattati con una dose di rilpivirina da 25 mg una volta al giorno, oltre a un BR, una volta scelta la dose per gli studi di Fase III. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto efavirenz 600 mg una volta al giorno, oltre a un BR in entrambe le parti dello studio. Il BR era costituito da 2 N(t)RTI selezionati dallo sperimentatore: zidovudina più lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato più emtricitabina.

Lo studio TMC278-C204 ha arruolato 368 pazienti infetti da HIV-1, mai sottoposti al trattamento, con un HIV-RNA plasmatico  $\geq 5.000$  copie/ml, che avevano precedentemente ricevuto per  $\leq 2$  settimane un trattamento con un N(t)RTI o con un inibitore della proteasi, che non avevano mai utilizzato in precedenza alcun NNRTI e che sono stati sottoposti a *screening* di sensibilità agli N(t)RTI e di assenza di mutazioni associate alla resistenza specifiche agli NNRTI.

Alla settimana 96, la percentuale di pazienti con  $< 50$  copie di HIV-1 RNA/ml in trattamento con una dose di rilpivirina da 25 mg (N=93), rispetto ai pazienti trattati con efavirenz (N=89) era rispettivamente del 76% e del 71%. L'aumento medio rispetto al basale delle conte di CD4+ è stato di  $146 \times 10^6$  cellule/l nei pazienti trattati con una dose di rilpivirina da 25 mg e di  $160 \times 10^6$  cellule/l in quelli trattati con efavirenz.

Di questi pazienti risultati *responder* alla settimana 96, il 74% che ha ricevuto rilpivirina è rimasto con una carica virale non dosabile ( $< 50$  copie HIV-1 RNA/ml) alla settimana 240 rispetto all'81% dei pazienti che hanno ricevuto efavirenz. Non sono stati individuati problemi sulla sicurezza nelle analisi delle 240 settimane.

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di rilpivirina 25 mg una volta al giorno, in combinazione con un regime di base selezionato dall'investigatore contenente due NRTI, sono state valutate nello studio di Fase II, TMC278-C213, a singolo braccio, in aperto in soggetti adolescenti con infezione da HIV-1 mai sottoposti al trattamento antiretrovirale che pesavano almeno 32 kg. Questa analisi ha incluso 36 pazienti che avevano completato almeno 48 settimane di trattamento o che avevano interrotto prima.

I 36 soggetti avevano un'età mediana di 14,5 anni (range: da 12 a 17 anni), ed erano 55,6% donne, 88,9% neri e 11,1% asiatici. La mediana di HIV-1 RNA plasmatico al basale era  $4,8 \log_{10}$  copie per mL, e la conta delle cellule CD4 + mediana al basale era  $414 \times 10^6$  cellule/l (range: da  $25 \times 10^6$  a  $983 \times 10^6$  cellule/l).

La Tabella 6 riassume i risultati degli outcome virologici alla Settimana 48 e alla Settimana 240 per lo studio TMC278-C213. Entro la settimana 48, 6 soggetti hanno interrotto il trattamento a causa del fallimento virologico e 3 soggetti hanno interrotto il trattamento oltre la Settimana 48. Un soggetto ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso alla Settimana 48 e nessun altro soggetto ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi nell'analisi alla Settimana 240.

<b>Tabella 6: Outcome virologici in soggetti adolescenti nello studio TMC278-C213 – analisi alla settimana 48 e alla settimana 240; ITT-TLOVR*</b>		
	<b>Settimana 48 N=36</b>	<b>Settimana 240 N=32</b>
Risposta (confermata < 50 copie di HIV-1 RNA/ml) <sup>§</sup>	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
≤ 100.000	78,6% (22/28)	48% (12/25)
> 100.000	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Non-risposta		
Fallimento virologico <sup>±</sup>		
Totale	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)
Aumento della conta delle cellule CD4+ (media)	201,2 x 10 <sup>6</sup> cellule/l	113,6 x 10 <sup>6</sup> cellule/l

N = numero di pazienti per gruppo di trattamento.

\* Tempo fino alla mancata risposta virologica della popolazione intent to treat.

§ Soggetti che hanno raggiunto risposta virologica (due cariche virali consecutive < 50 copie/ml), mantenuta fino alla settimana 48 e alla settimana 240.

± Fallimento virologico nell'analisi di efficacia: include soggetti che erano rebounder (carica virale confermata ≥ 50 copie/ml dopo esser stato responder) o che non sono mai stati virosoppressi (carica virale non confermata < 50 copie/ml, in corso o interrotta a causa della mancanza o della perdita di efficacia).

L'Agencia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con rilpivirina in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica in trattamento per l'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV-1), in pazienti mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali (vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica).

### Gravidanza

Rilpivirina in associazione con un regime di background è stata valutata in una sperimentazione clinica su 19 donne in gravidanza durante il secondo e terzo trimestre e il post-partum. I dati farmacocinetici dimostrano che l'esposizione totale (AUC) a rilpivirina come parte di un regime antiretrovirale è stata di circa il 30% inferiore durante la gravidanza rispetto al post-partum (6-12 settimane). La risposta virologica è stata generalmente conservata durante tutto lo studio: delle 12 donne che hanno completato lo studio, 10 sono risultate virosopresse alla fine dello studio; nelle altre 2 donne è stato osservato un aumento della carica virale solo nel post-partum, per almeno 1 donna a causa di sospetta aderenza subottimale alla terapia. Non si è verificata alcuna trasmissione da madre a figlio in nessuno dei 10 neonati nati dalle madri che hanno completato la sperimentazione e per le quali era disponibile lo stato dell'HIV. Rilpivirina è stata ben tollerata durante la gravidanza e il post-partum. Non sono stati riscontrati nuovi risultati relativi alla sicurezza rispetto al profilo di sicurezza noto di rilpivirina negli adulti infetti da HIV-1 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di rilpivirina sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti infetti da HIV-1, mai sottoposti a trattamento con antiretrovirali, a partire dai 12 anni di età. L'esposizione a rilpivirina è stata generalmente inferiore nei pazienti con infezione da HIV-1 rispetto ai soggetti sani.

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, la concentrazione plasmatica massima di rilpivirina viene raggiunta generalmente entro 4-5 ore. La biodisponibilità assoluta di EDURANT non è nota.

### Effetto del cibo sull'assorbimento

Quando EDURANT è stato assunto a digiuno, l'esposizione a rilpivirina è stata di circa il 40% inferiore rispetto a quella riscontrata con la somministrazione del medicinale accompagnata da un pasto calorico normale (533 kcal) o un pasto altamente calorico a elevato contenuto di grassi (928 kcal). Quando EDURANT è stato assunto solo con una bevanda nutrizionale ricca di proteine, le esposizioni sono risultate il 50% più basse rispetto a quelle dopo assunzione con un pasto. EDURANT **deve essere assunto durante un pasto** per ottenere l'assorbimento ottimale. L'assunzione di EDURANT a digiuno o accompagnata da una sola bevanda nutrizionale, può generare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, che può potenzialmente diminuire l'effetto terapeutico di EDURANT.

### Distribuzione

Rilpivirina ha un'affinità di circa il 99,7% per le proteine plasmatiche *in vitro*, principalmente per l'albumina. Nell'uomo non è stata valutata la distribuzione di rilpivirina nei compartimenti diversi da quello plasmatico (ad esempio, nel liquido cerebrospinale, nelle secrezioni del tratto genitale).

### Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* indicano che rilpivirina è sottoposta principalmente al metabolismo ossidativo mediato dal sistema del citocromo P450 (CYP) 3A.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione finale di rilpivirina è di circa 45 ore. Dopo la somministrazione orale di una singola dose di rilpivirina marcata con isotopo radioattivo <sup>14</sup>C, la radioattività media che può essere rintracciata nelle feci e nelle urine è rispettivamente dell'85% e del 6,1%. Nelle feci rilpivirina non modificata costituiva il 25% della dose somministrata. Nell'urina sono state individuate solo tracce di rilpivirina non modificata (< 1% della dose).

### Informazioni supplementari su popolazioni speciali

#### *Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni di età)*

La farmacocinetica di rilpivirina in soggetti adolescenti con infezione HIV-1 mai sottoposti al trattamento antiretrovirale trattati con EDURANT 25 mg una volta al giorno era paragonabile a quella di adulti con infezione HIV-1 mai sottoposti al trattamento che hanno ricevuto EDURANT 25 mg una volta al giorno. Non c'era alcun impatto del peso corporeo sulla farmacocinetica di rilpivirina in soggetti pediatrici nello studio TMC278-C213 (da 33 a 93 kg), simile a quanto è stato osservato negli adulti.

La farmacocinetica di rilpivirina nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni è attualmente in fase di sperimentazione. Non esistono dati sufficienti per poter stabilire una posologia raccomandata nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.2).

#### *Anziani*

L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di rilpivirina non varia all'interno dell'intervallo di età valutato (fra 18 e 78 anni), con solo 3 pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di EDURANT nei pazienti anziani. EDURANT deve essere usato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

#### *Sesso*

Fra pazienti di sesso maschile e femminile non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nel profilo farmacocinetico di rilpivirina.

#### *Razza*

L'analisi sulla farmacocinetica di popolazione di rilpivirina nei pazienti con infezione da HIV non ha evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante della razza sull'esposizione a rilpivirina.

### Compromissione epatica

Rilpivirina è metabolizzata ed eliminata principalmente a livello epatico. In uno studio clinico che ha posto a confronto 8 pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) con 8 pazienti di controllo corrispondenti, e 8 pazienti con compromissione epatica di grado moderato (Classe B di Child-Pugh) con 8 pazienti di controllo corrispondenti, l'esposizione a dosi multiple di rilpivirina è stata maggiore del 47% nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve e maggiore del 5% in quelli con compromissione epatica moderata. Non si può escludere, tuttavia, che la porzione non legata farmacologicamente attiva, possa aumentare in maniera significativa l'esposizione a rilpivirina nei pazienti con compromissione epatica moderata.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose, ma si consiglia cautela per i pazienti con compromissione epatica di grado moderato.

EDURANT non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh). Pertanto, EDURANT non è raccomandato nei pazienti con severa compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

### Coinfezione con i virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

L'analisi sulla farmacocinetica di popolazione nei pazienti ha evidenziato che la coinfezione del virus dell'epatite B e/o C, non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a rilpivirina.

### Compromissione renale

Non è stato studiato il profilo farmacocinetico di rilpivirina nei pazienti affetti da compromissione renale. L'eliminazione di rilpivirina a livello renale è trascurabile. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale di grado lieve o moderato. Si deve usare cautela nel trattamento con EDURANT di pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale, poiché le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'alterazione dell'assorbimento del medicinale, della distribuzione e/o del metabolismo secondario alla disfunzione renale. Nei pazienti con compromissione renale severa o con una patologia renale allo stadio terminale, l'associazione di EDURANT e di un forte inibitore del CYP3A deve essere presa in considerazione solo se il beneficio supera il rischio. Poiché rilpivirina mostra un'elevata affinità per le proteine plasmatiche, è improbabile che l'emodialisi o la dialisi peritoneale riescano a eliminarne quantità significative (vedere paragrafo 4.2).

### Gravidanza e post-partum

L'esposizione a rilpivirina totale dopo l'assunzione di 25 mg di rilpivirina una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale è stata inferiore in gravidanza (simile per il 2° e il 3° trimestre) rispetto al post-partum (vedere Tabella 7). La diminuzione dei parametri farmacocinetici di rilpivirina non legata (ovvero attiva) in gravidanza rispetto al post-partum è stata meno pronunciata rispetto a rilpivirina totale.

Nelle donne che hanno ricevuto 25 mg di rilpivirina una volta al giorno nel 2° trimestre di gravidanza, i valori medi intra-individuali di  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  di rilpivirina totale sono stati rispettivamente 21%, 29% e 35% inferiori rispetto al post-partum; durante il 3° trimestre di gravidanza, i valori di  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  e  $C_{min}$  sono stati rispettivamente 20%, 31% e 42% inferiori rispetto al post-partum.

<b>Tabella 7: Risultati farmacocinetici di rilpivirina totale dopo la somministrazione di 25 mg di rilpivirina una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il 2° trimestre di gravidanza, il 3° trimestre di gravidanza e il post-partum</b>			
<b>Farmacocinetica di rilpivirina totale</b> (media ± DS, $t_{max}$ : mediana [intervallo])	<b>Post-partum</b> (6-12 settimane) (n=11)	<b>2° trimestre di gravidanza</b> (n=15)	<b>3° trimestre di gravidanza</b> (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
$t_{max}$ , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
$AUC_{24h}$ , ng.h/mL	2.714 ± 1.535	1.792 ± 711	1.762 ± 662

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Tossicità a dose ripetuta

La tossicità epatica associata all'induzione di enzimi epatici è stata osservata nei roditori. Nei cani, sono stati notati effetti come colestasi.

#### Studi di tossicità della riproduzione

Gli studi condotti negli animali non hanno mostrato alcuna tossicità embriofetale rilevante, né alcun effetto sulla funzione riproduttiva. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di teratogenicità con rilpivirina nei conigli e nei ratti. Le esposizioni embriofetali a livelli ai quali non si osservano effetti avversi (*No Observed Adverse Effects Levels*, NOAEL) nei ratti e nei conigli erano rispettivamente di 15 e di 70 volte superiori all'esposizione riscontrata nell'uomo con la dose raccomandata da 25 mg una volta al giorno.

#### Carcinogenesi e mutagenesi

Rilpivirina è stata sottoposta a valutazione del proprio potenziale cancerogeno mediante somministrazione tramite sonda gastrica a topi e ratti per un massimo di 104 settimane. Negli studi di cancerogenicità con dosi sperimentali minime, l'esposizione sistemica (in base all'AUC) a rilpivirina era 21 volte (topi) e 3 volte (ratti) maggiore di quella osservata nell'uomo alla dose raccomandata (25 mg una volta al giorno). Nei ratti non sono state osservate neoplasie maligne farmaco-correlate. Nei topi, rilpivirina ha causato l'insorgenza di neoplasie maligne epatocellulari, in esemplari maschi e femmine. I riscontri epatocellulari osservati nei topi, possono essere specifici per l'ordine dei roditori.

Nel saggio di mutazione inversa di Ames *in vitro* e nel saggio di clastogenicità sul linfoma del topo *in vitro*, in assenza e in presenza di un sistema di attivazione metabolica, rilpivirina ha fornito un risultato negativo. Rilpivirina non ha indotto alcun danno cromosomiale nel test del micronucleo *in vivo* nei topi.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato  
Croscarmellosa sodica  
Povidone K30  
Polisorbato 20  
Cellulosa microcristallina silicizzata  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa 2910 6 mPa.s  
Titanio diossido E171  
Macrogol 3000  
Triacetina

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nel flacone originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) da 75 ml con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino e pellicola sigillata a induzione. Ogni cartone contiene un flacone da 30 compresse.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/736/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 28 Novembre 2011  
Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 22 Luglio 2016

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par.(7), della Direttiva 2001/83/CE e gli eventuali aggiornamenti pubblicati sul portale web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).