

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- De EC_{50} waarde voor *in vitro* activiteit van rilpivirine is 0,3 ng/ml (0,0003 mg/L) maar deze moet nog voor eiwitbinding gecorrigeerd worden (99,7%) en kan niet gebruikt worden voor Therapeutic Drug Monitoring omdat niet de EC_{50} van belang is maar de EC_{90} of EC_{95} . Deze zijn echter minder betrouwbaar vast te stellen *in vitro*.
- Relevante informatie is terug te vinden in het Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review van het Center for Drug Evaluation and Research van de FDA (zie www.FDA.gov). Daar wordt een analyse getoond van 645 patiënten uit de TMC278-C209 en -215 onderzoeken [1, 2] waarin de rilpivirine dalspiegel (of AUC) is opgedeeld in 8 octielen (1/12 van de gehele groep). Patiënten die zelf aangaven minder dan 90% therapietrouw te zijn geweest werden geexcludeerd van de analyse. Alleen de patiënten in het onderste octiel met een mediane dalspiegel van 40 ng/ml (0,040 mg/L) bleken een lagere virologische response te hebben: 70% vs. >80% voor alle andere patiënten.
- In hetzelfde document wordt ook een subanalyse getoond van spiegel-effect relaties in patiënten met een virale load bij aanvang van therapie die groter of kleiner dan 100.000 kopieën/mL is. Uit de fase III onderzoeken kwam naar voren dat rilpivirine minder effectief is dan efavirenz als de virale load > 100.000 kopieën/mL is. In deze analyse werden de rilpivirine dalspiegels in kwartielen opgedeeld en was er alleen een lagere virologische response te zien in patiënten met virale load > 100.000 kopieën/mL en het laagste kwartiel van rilpivirine dalspiegels: 68% had virale load < 50 kopieën/mL na 48 weken vs >80% in alle andere subgroepen. De mediane dalspiegel in het kwartiel met lagere response was 42 ng/ml (0,042 mg/L).

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste bijwerking van rilpivirine is ECG veranderingen. In fase II zijn hogere doseringen dan 25mg onderzocht (75mg en 150mg) maar deze lieten te veel ECG afwijkingen zien waardoor voor 25mg is gekozen. Er blijkt een relatie te zijn tussen de C_{max} van rilpivirine en het optreden van QTc verlenging (zie eveneens www.FDA.gov). Bij 1 dd 25mg, 75mg en 300mg waren C_{max} resp. 200 ng/mL (0,20 mg/L), 600 ng/ml (0,60 mg/L) en 1600 ng/ml (1,6 mg/L). De bijbehorende QTc verlengingen waren 4, 9 en 23 ms, resp. Verlengingen <10 ms worden als klinisch niet-relevant gezien. Daarmee kan een maximale rilpivirine concentratie van 0,60 mg/L als een bovengrens gezien worden. De T_{max} ligt bij ca. 4 uur.
- Alle overige bijwerkingen gerapporteerd in fase III onderzoeken bleken geen relatie te hebben met rilpivirine spiegels.

3. Overige relevante informatie

- De gemiddelde rilpivirine dal- en piekspiegels zijn 0,090 en 0,200 mg/L, resp. De intersubject variatie in deze parameters bedraagt ca. 40%.
- De opname van rilpivirine is van voedsel afhankelijk. De beste absorptie werd gevonden na inname van een standaard ontbijt (533 kCal) of een vetrijk ontbijt

(928 kCal). Inname met een eiwitrijke drinkvoeding (300 kcal) was niet voldoende om goede rilpivirine spiegels te bereiken. Op dit moment is niet bekend hoe de opname van rilpivirine is met andere soorten ontbijt zoals yoghurt met muesli, croissant + koffie, etc. Geadviseerd wordt om rilpivirine met de meest uitgebreide maaltijd in te nemen, i.h.a. zal dat het diner zijn.

- Rilpivirine absorptie is pH afhankelijk. Lagere spiegels kunnen het gevolg zijn van inname van maagzuurremmers of hypo- of achloorhydrie. Rilpivirine is ook een CYP3A substraat dus spiegel kunnen beïnvloed worden door CYP3A remmers en -inductoren.
- Steady-state wordt bereikt na 14 dagen.

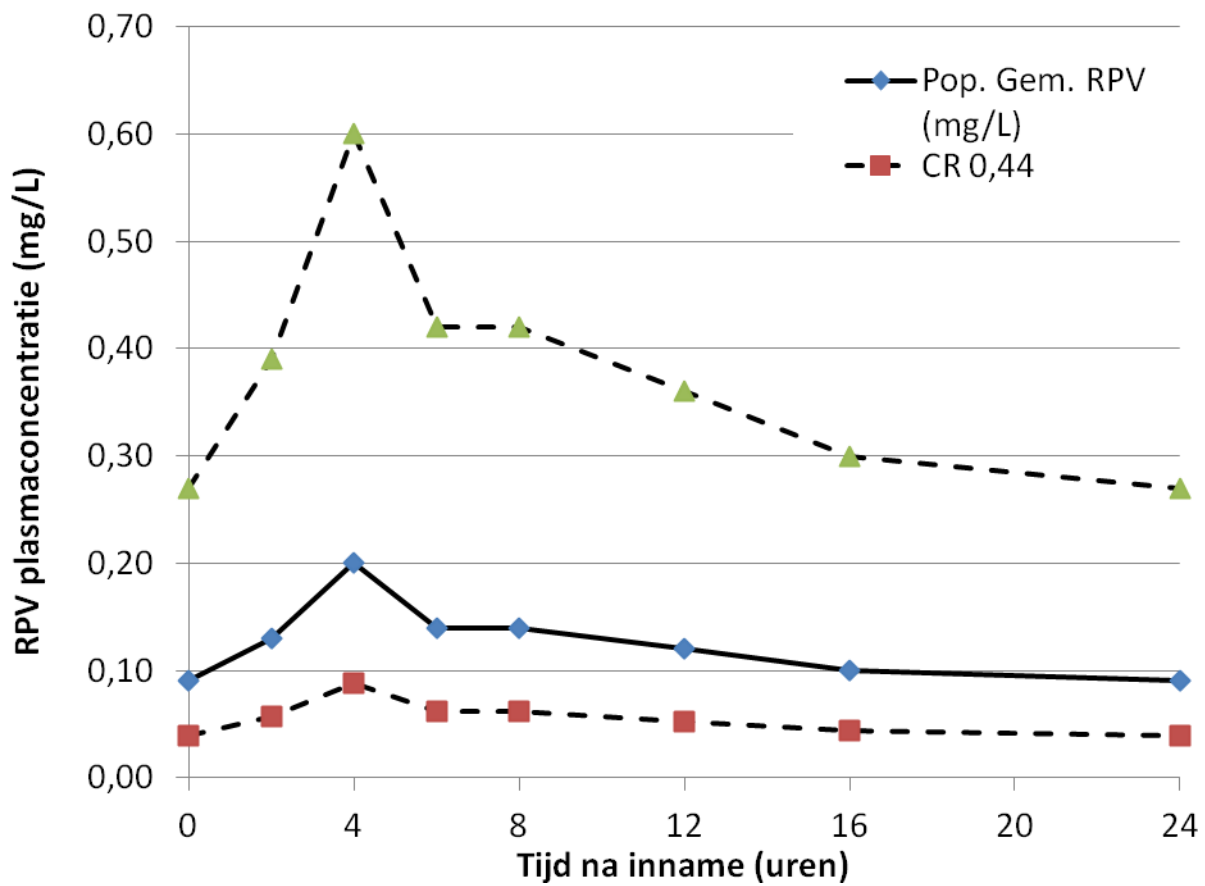
4. Adviezen

- De gewenste dalspiegel rilpivirine is minimaal 0,040 mg/L; dit komt overeen met een concentratie-ratio t.o.v. populatiegemiddelde (0,090 mg/L) van 0,44. De maximaal toegestane piekspiegel is 0,60 mg/L; bij een populatiegemiddelde van 0,20 mg/L komt dit overeen met een concentratieratio van 3,0.
- Indien dalspiegel < 0,040 mg/L of CR < 0,44: bespreek inname met voedsel, verander evt. tijdstip van inname met meer voedsel, check co-medicatie, incl. kruiden, en herhaal aanvraag spiegel.
- Indien 2^e dalspiegel < 0,040 mg/L en/of CR < 0,44: verhoog dosering naar 1 dd 50mg met de meest vetrijke maaltijd van de dag.
- Indien de C_{max} > 0,60 mg/L of CR > 3,0 is: neem ECG op. Indien ECG afwijkend: stop rilpivirine.

5. Populatiecurves/therapeutische range

- De populatiecurve van 1 dd 25mg is afgeleid van het onderzoek van Kakuda et al. [3]. Hieruit blijkt een plateau op te treden ca 12 uur na inname waarin de spiegel nauwelijks daalt tot aan de volgende dosis (24 uur). Bij inname van rilpivirine bij het avondeten zal de bloedafname i.h.a. in deze plateaufase vallen: t=12-24 uur na inname; rilpivirine spiegel ca. 0,10 mg/L.

Tijd (h)	Pop. Gem. RPV (mg/L)	CR 0,44	CR 3,0
0	0,090	0,040	0,270
2	0,130	0,057	0,390
4	0,200	0,088	0,600
6	0,140	0,062	0,420
8	0,140	0,062	0,420
12	0,120	0,053	0,360
16	0,100	0,044	0,300
24	0,090	0,040	0,270



Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 27-08-2014

Referenties

1. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011,**378**:229-237.
2. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011,**378**:238-246.
3. Kakuda TN, Leopold L, Nijs S, Vandevoorde A, Crauwels H, Bertelsen K, *et al.* Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomised, two-way crossover trial. *13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barcelona, April 16-18, 2012 (abstract O-18)*. 2012.