

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EDURANT 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 25 mg rilpivirine karşılık gelen 27,5 mg rilpivirin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablet 56 mg laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiş) içerir.

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "25" ve diğer yüzünde "TMC" baskısı olan, 6,4 mm çapında, yuvarlak biçimli, iki yüzeyi de içbükey, beyaz/kirli beyaz renkli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EDURANT, daha önce tedavi almamış olan 12 yaş ve üzeri HIV-1 pozitif hastalarda tedavi başlanması kararı verildiğinde kombinasyon tedavisinde;

- Viral yük 100.000 / mL kopyanın altında olduğunda
- Düzenli viral yük takibi yapılabilecek hastalarda, kullanılması ve tedavi takibinde 6 ayda birden daha geniş aralıklarla olmamak üzere viral tedavi başarısının gösterilmesi ile tedaviye devam edilmesi uygundur.

Diğer antiretroviral ilaçlar ile olduğu gibi, genotipik direnç testleri EDURANT'ın kullanımına kılavuzluk etmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

EDURANT, her zaman için diğer antiretroviral ilaçlarla kombine olarak verilmelidir.

Yetişkinler ve ergenler (12-18 yaş arası ve 18 yaş üstü)

EDURANT günde bir kez 25 mg dozunda önerilir. EDURANT **mutlaka bir yemek öğünü ile birlikte alınmalıdır** (bkz. Bölüm 5.2).

Doz ayarlaması

EDURANT'ın rifabutin ile birlikte uygulanması süresince, EDURANT'ın günlük dozu 25 mg'dan 50 mg'a yükseltilmelidir. Rifabutin ile birlikte uygulama sonlandırıldığında EDURANT'ın günlük dozu 25 mg'a düşürülmelidir.

Unutulan dozlar

Hasta EDURANT'ın bir dozunu almayı unutursa 12 saat içinde yemekle birlikte almalı ve sonraki günlerde normalde alması gereken saatteki yemekle birlikte almaya devam etmelidir. 12 saati aşan bir süre için doz alınması unutulur ise, atlanan bu doz alınmayarak sonraki günlerde normalde alınması gereken saatteki yemekle birlikte alınmasına devam etmelidir.

Hasta EDURANT aldıktan sonraki 4 saat içinde kusarsa, yemekle birlikte bir EDURANT tablet daha almalıdır. Hastada EDURANT aldıktan sonra 4 saatten daha geç bir dönemde kusma görülürse, ertesi gün alınacak olağan doza kadar ek bir doz almaya gerek yoktur.

Uygulama şekli:

EDURANT günde bir defa oral yolla bir yemek öğünü ile birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). EDURANT film kaplı tablet, çiğnenmeden veya kırılmadan bir bütün olarak suyla yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh puanı A ya da B) EDURANT kullanımıyla ilgili kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda EDURANT kullanımda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. EDURANT orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh puanı C) EDURANT kullanımı araştırılmamıştır. Bu nedenle ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda EDURANT kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

EDURANT ile yapılan çalışmalar genelde böbrek işlevleri normal olan hastalarda gerçekleştirilmiştir. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda EDURANT kullanımında herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Ağır böbrek yetmezliği ya da son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda EDURANT dikkatli kullanılmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği ya da son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda EDURANT ile güçlü bir CYP3A inhibitörünün (örn., ritonavir destekli HIV proteaz inhibitörü) birlikte kullanımı ancak olası yararların, riske ağır bastığı durumlarda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

EDURANT tedavisi erken dönemde, ortalama serum kreatinin düzeylerinde zamanla stabil hale gelen ve klinik olarak anlamlı olarak değerlendirilmeyen hafif bir yükselmeye neden olmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

EDURANT'ın 12 yaş altı çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği henüz gösterilmemiştir. Bu konuda bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üstündeki hastalarda EDURANT kullanımıyla ilgili kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). EDURANT bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır.

Gebelik:

Gebelik süresince rilpivirine daha düşük maruziyet gözlenmiştir, bu nedenle viral yük yakından izlenmelidir. Alternatif olarak, başka bir ART rejimine geçiş düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.6, 5.1 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

EDURANT, etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

EDURANT, rilpivirin plazma konsantrasyonlarında önemli azalmalara yol açarak (CYP3A enzim indüksiyonu veya gastrik pH artışı nedeniyle) EDURANT'ın terapötik etkililiğinde azalmaya neden olabileceğinden aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5):

- Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol gibi proton pompası inhibitörleri

- Tek doz tedavisi hariç sistemik glukokortikoid deksametazon
- Sarı kantaron (St John's wort; *Hypericum perforatum*)
- Karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin gibi antikonvülsan ilaçlar
- Rifampisin, rifapentin gibi antimikobakteriyeller

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedavi ile etkili viral baskılamamanın cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olsa da, artık bir risk göz ardı edilemez. Bulaşmayı önlemek için önlemler, uluslararası yönergelerle uygun olarak alınmalıdır.

Virolojik başarısızlık ve direnç gelişimi

EDURANT, daha önce herhangi başka bir antiretroviral ile tedavide başarısız olunmuş hastalarda değerlendirilmemiştir. Bölüm 5.1'de listelenmiş rilpivirine dirençle ilişkili mutasyonlar yalnızca daha önce tedavi görmemiş popülasyonda EDURANT kullanımına kılavuzluk etmesi için verilmiştir.

96 hafta boyunca yetişkinlerdeki Faz III çalışmalarında yapılan toplu analizlerde, başlangıçtaki viral yükü > 100.000 HIV-1 RNA kopya/mL olan ve EDURANT ile tedavi edilen hastalarda, başlangıçtaki viral yükü ≤100.000 HIV-1 RNA kopya/mL olan hastalara göre daha yüksek bir virolojik başarısızlık riski görülmüştür (başlangıçtaki viral yükü > 100.000 HIV-1 RNA kopya/mL olanlarda EDURANT ile %18,2 iken efavirenz kolunda %7,9 ; başlangıçtaki viral yükü ≤100.000 HIV-1 RNA kopya/mL olanlarda EDURANT ile %5,7 iken efavirenz kolunda %3,6). EDURANT kolundaki hastalarda virolojik başarısızlık riski ilk 48 hafta içinde daha fazla gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Çalışma TMC278-C213'teki ergenlerdeki (12 yaş ila 18 yaş altı) bulgular, bu verilerle genellikle tutarlılık göstermiştir (ayrıntılar için bkz. Bölüm 5.1).

Yetersiz uyum, direnç gelişmesine ve gelecek tedavi seçeneklerinin ortadan kalkmasına neden olabileceğinden, sadece antiretroviral tedaviye iyi uyum sergilemesi muhtemel olduğu kabul edilen ergenler rilpivirin ile tedavi edilmelidir.

Başlangıçtaki viral yükü > 100.000 HIV-1 RNA kopya/mL olan ve virolojik başarısızlık yaşayan hastalar, non-nükleozid revers transkriptaz inhibitör (NNRTI) sınıfına karşı daha yüksek oranda tedaviden kaynaklanan direnç sergilemiştir. Efavirenz ile virolojik olarak başarısız olan hastalara

göre EDURANT ile virolojik olarak başarısız olan daha fazla hastada lamivudin/emtrisitabin ile ilişkili direnç gelişmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Diğer antiretroviral ilaçlarla olduğu gibi, EDURANT da direnç testi kılavuzluğunda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Kardiyovasküler

Rilpivirin supratherapötik dozlarda (günde tek defada 75 ila 300 mg'lık dozlar) kullanıldığında elektrokardiyografide (EKG) QTc aralığında uzamaya yol açmıştır (Bkz. Bölüm 4.5, 4.8 ve 5.2). Önerilen günlük 25 mg'lık dozlarında kullanılan EDURANT, QTc aralığında klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. EDURANT, Torsades de Pointes'e yol açma riski olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

İmmün reaktivasyon sendromu:

HIV ile enfekte hastalarda kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlangıcında, sessiz ya da rezidüel oportünistik patojenlere karşı enflamatuvar bir tepki oluşabilmekte ve bu durum ciddi klinik durumlara veya semptomlarda alevleşmeye neden olabilmektedir. Tipik olarak bu reaksiyonlar KART'ın ilk haftalarında ya da aylarında görülmektedir. İlişkili örnekler arasında sitomegalovirüs retinit, yaygın ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi yer almaktadır. Enflamatuvar belirtiler değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavisi yapılmalıdır.

İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün bozuklukların da olduğu bildirilmiştir (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi); ancak bu olaylar için bildirilen ortaya çıkış süreleri daha değişkendir ve bunlar tedavi başlatıldıktan aylar sonrasında ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Gebelik dönemi

EDURANT hamilelik sırasında yalnızca potansiyel yararları, potansiyel risklerinden fazla ise kullanılmalıdır. Hamilelikte günde bir defa 25 mg rilpivirin 2 alındığında rilpivirinin düşük düzeydeki maruziyeti gözlenir. Faz 3 çalışmalarında, hamilelik boyunca da benzer gözlenen düşük rilpivirin maruziyeti, virolojik yanıtta yetersizliğin artmasıyla ilişkilendirildiğinden viral yük yakından takip edilmelidir (bakınız bölüm 4.6, 5.1 ve 5.2). Diğer ART tedavisine geçilmesi alternatif olarak değerlendirilebilir.

EDURANT, laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rilpivirin maruziyetini etkileyen ilaçlar

Rilpivirin primer olarak sitokrom P450 (CYP)3A tarafından metabolize edilir. Bu nedenle CYP3A'yı indükleyen ya da inhibe eden ilaçlar rilpivirin klerensini etkileyebilirler (bkz. Bölüm 5.2). EDURANT ile CYP3A'yı indükleyen ilaçların bir arada kullanımı EDURANT'ın terapötik etkililiğinde azalmaya yol açabilecek şekilde rilpivirinin plazma konsantrasyonlarını azalttığı görülmüştür. EDURANT ile CYP3A'yı inhibe eden ilaçların birarada kullanımı ise rilpivirinin plazma konsantrasyonlarını artırdığı görülmüştür.

EDURANT ile mide pH'sını arttıran ilaçların bir arada kullanımı, EDURANT'ın terapötik etkililiğinde azalmaya yol açabilecek şekilde rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında azalmayla sonuçlanabilir.

Rilpivirin kullanımından etkilenen ilaçlar

Günde bir defa 25 mg dozunda kullanılan EDURANT'ın CYP enzimlerince metabolize edilen ilaçlar üzerinde klinik açıdan anlamlı olabilecek bir etkisi yoktur.

Rilpivirin *in vitro* olarak P-glikoproteini inhibe eder (IC₅₀ değeri 9,2 mikromolardır). Bir klinik çalışmada, rilpivirin digoksin farmakokinetiğini belirgin derecede etkilememiştir. Ancak, rilpivirinin, P-glikoprotein tarafından taşınan ve intestinal P-gp inhibisyonuna daha duyarlı olan başka ilaçlara (örn. dabigatran eteksilat) maruziyeti arttırması tamamen gözardı edilemez.

Rilpivirin, MATE-2K taşıyıcısının *in vitro* inhibitörüdür ve bu inhibisyonun IC₅₀ değeri <2,7 nM'dir. Bu bulgunun klinikteki yansımaları henüz bilinmemektedir.

Bazı antiretroviral ve non-antiretroviral ilaçlarla kanıtlanmış ve teorik etkileşimler aşağıdaki Tablo 1'de verilmektedir.

Etkileşim tablosu

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Rilpivirin ile birlikte uygulanan ilaçlar arasındaki etkileşimler aşağıdaki Tablo 1'de verilmektedir (artış “↑” şeklinde, azalış “↓” şeklinde, değişiklik olmaması “↔” şeklinde, uygulanabilir değildir “UD” şeklinde, güvenlik aralığı “GA” şeklinde gösterilmiştir).

Tablo 1: DİĞER İLAÇLARLA KULLANIMDA ETKİLEŞİMLER VE DOZ ÖNERİLERİ		
Terapötik alanlarına göre ilaçlar	Etkileşim Geometrik ortalama değişiklik (%)	Birlikte uygulama için öneriler
ANTI-ENFEKTİFLER		
Antiretroviraller		
<i>HIV NRTI/N[t]RTI ilaçlar</i>		
Didanosin*# 400 mg günde tek doz	didanosin EAA ↑ %12 didanosin C _{min} UD didanosin C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur. Didanosin, EDURANT alınmasından en az iki saat önce ya da dört saat sonra alınmalıdır.
Tenofovir disoproksil*# 245 mg günde tek doz	tenofovir EAA ↑ %23 tenofovir C _{min} ↑ %24 tenofovir C _{maks} ↑ %19 rilpivirin EAA ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
Diğer NRTI'ler (abakavir, emtrisitabin, lamivudin, stavudin ve zidovudin)	Çalışılmamıştır. Klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
<i>HIV NNRTI'ler</i>		
NNRTI'ler (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Çalışılmamıştır.	Diğer NNRTI'lerin EDURANT ile birlikte uygulanması önerilmez.
<i>HIV PI'ler –düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg günde tek doz	darunavir EAA ↔ darunavir C _{min} ↓ %11 darunavir C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↑ %130 rilpivirin C _{min} ↑ %178 rilpivirin C _{maks} ↑ %79 (CYP3A enzim inhibisyonu)	EDURANT'ın etkisini arttıran PI/ritonavir ile birlikte uygulanımı rilpivirin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olur, ancak doz ayarlanması gerekmez.
Lopinavir/ritonavir (yumuşak jel kapsül)*# 400/100 mg günde iki defa	lopinavir EAA ↔ lopinavir C _{min} ↓ %11 lopinavir C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↑ %52 rilpivirin C _{min} ↑ %74	

	rilpivirin C _{maks} ↑ %29 (CYP3A enzim inhibisyonu)	
Diğer etkisini arttıran PI'ler (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, sakinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Çalışılmamıştır.	
<i>HIV PI'ler – düşük doz ritonavirsiz uygulanan</i>		
Etkisini arttırmayan PI'ler (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Çalışılmamıştır. Rilpivirin maruziyetinde artış beklenir. (CYP3A enzim inhibisyonu)	Doz ayarlamasına gerek yoktur
<i>CCR5 Antagonistleri</i>		
Maravirok	Çalışılmamıştır. Klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
<i>HIV İntegraz Zincir Transfer İnhibitörleri</i>		
Raltegravir*	raltegravir EAA ↑ %9 raltegravir C _{min} ↑ %27 raltegravir C _{maks} ↑ %10 rilpivirine EAA ↔ rilpivirine C _{min} ↔ rilpivirine C _{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur
Diğer Antiviral Ajanlar		
Ribavirin	Çalışılmamıştır. Klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
Simeprevir*	simeprevir EAA ↔ simeprevir C _{min} ↔ simeprevir C _{maks} ↑ %10 rilpivirine EAA ↔ rilpivirine C _{min} ↑ %25 rilpivirine C _{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
DİĞER İLAÇLAR		
ANTİKONVÜLSANLAR		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital	Çalışılmamıştır.	Birlikte uygulama terapötik etkisinde azalmaya yol açabileceğinden, EDURANT bu antikonvülsan ilaçlarla

Fenitoin	Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşmeler beklenir. (CYP3A enzim indüksiyonu)	kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).
AZOL GURUBU ANTİFUNGAL İLAÇLAR		
Ketokonazol*# 400 mg günde tek doz	ketokonazol EAA ↓ %24 ketokonazol C _{min} ↓ %66 ketokonazol C _{maks} ↔ (çalışmada rilpivirin yüksek dozuna bağlı CYP3A enzim indüksiyonu) rilpivirin EAA ↑ %49 rilpivirin C _{min} ↑ %76 rilpivirin C _{maks} ↑ %30 (CYP3A enzim inhibisyonu)	Önerilen günde tek doz 25 mg'lık dozda kullanıldığında, ketokonazol ile birlikte kullanılan EDURANT için doz ayarlamasına gerek yoktur.
Flukonazol İtrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Çalışılmamıştır. EDURANT'ın azol grubundan antifungallerle birlikte kullanımı rilpivirin plazma konsantrasyonlarında bir artışa yol açabilir. (CYP3A enzim inhibisyonu)	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifabutin* 300 mg günde tek doz † 300 mg günde tek doz (+25 mg günde tek doz rilpivirin) 300 mg günde tek doz (+50 mg günde tek doz rilpivirin)	rifabutin EAA ↔ rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{maks} ↔ 25-O-desasetil-rifabutin EAA ↔ 25-O-desasetil -rifabutin C _{min} ↔ 25-O-desasetil -rifabutin C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↓ %42 rilpivirin C _{min} ↓ %48 rilpivirin C _{maks} ↓ %31 rilpivirin EAA ↑ %16 rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{maks} ↑ %43* *tek başına günde tek doz 25 mg rilpivirin kullanımıyla kıyaslandığında	EDURANT'ın rifabutin ile birlikte uygulanması süresince, EDURANT'ın günlük dozu 25 mg'dan 50 mg'a yükseltilmelidir. Rifabutin ile birlikte uygulama sonlandırıldığında EDURANT'ın günlük dozu 25 mg'a düşürülmelidir.

	(CYP3A enzim indüksiyonu)	
Rifampisin*# 600 mg günde tek doz	rifampisin EAA ↔ rifampisin C _{min} UD rifampisin C _{maks} ↔ 25-desasetil- rifampisin EAA ↓ %9 25- desasetil - rifampisin C _{min} UD 25- desasetil - rifampisin C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↓ %80 rilpivirin C _{min} ↓ %89 rilpivirin C _{maks} ↓ %69 (CYP3A enzim indüksiyonu)	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkililiğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT rifampisin ile kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).
Rifapentin	Çalışılmamıştır. Rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (CYP3A enzim indüksiyonu)	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkililiğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT rifapentinle kombine olarak kullanılmamalıdır.
MAKROLİD ANTİBİYOTİKLER		
Klaritromisin Eritromisin	Çalışılmamıştır. Rilpivirin maruziyetinde artış beklenir. (CYP3A enzim inhibisyonu)	Mümkünse azitromisin gibi alternatiflerin kullanılması düşünülmelidir.
GLUKOKORTİKOİDLER		
Deksametazon (sistemik, Tek doz kullanım hariç)	Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında doza bağımlı azalmalar beklenir. (CYP3A enzim indüksiyonu)	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkililiğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT sistemik deksametazonla (tek doz hariç) kombine olarak kullanılmamalıdır. Özellikle uzun süreli kullanımda alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).
PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ		
Omeprazol*# 20 mg günde tek doz	omeprazol EAA ↓ %14 omeprazol C _{min} UD omeprazol C _{maks} ↓ %14 rilpivirin EAA ↓ %40 rilpivirin C _{min} ↓ %33	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkililiğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT proton pompası inhibitörleriyle kombine

	rilpivirin C_{maks} ↓ %40 (Mide pH'sının artışına bağlı azalmış absorpsiyon)	olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Çalışılmamıştır. Rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (Mide pH'sının artışına bağlı azalmış absorpsiyon)	
H2-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Famotidin*# Rilpivirin alınmasından 12 saat önce alınan tek doz 40 mg	rilpivirin EAA ↓ %9 rilpivirin C_{min} UD rilpivirin C_{maks} ↔	EDURANT ile H2-reseptör antagonistleri özel dikkatle birarada kullanılabilir. Kombinasyon için yalnızca günde tek dozda kullanılan
Famotidin*# Rilpivirin alınmasından 2 saat önce alınan tek doz 40 mg	rilpivirin EAA ↓ %76 rilpivirin C_{min} UD rilpivirin C_{maks} ↓ %85 (Mide pH'sının artışına bağlı azalmış absorpsiyon)	H2-reseptör antagonistleri seçilmelidir. H2-reseptör antagonistlerinin EDURANT alınmasından 12 saat önce ya da alındıktan 4 saat sonra
Famotidin*# Rilpivirin alınmasından 4 saat önce alınan tek doz 40 mg	rilpivirin EAA ↑ %13 rilpivirin C_{min} UD rilpivirin C_{maks} ↑ %21	kullanılacağı sıkı bir doz şeması kullanılabilir.
Simetidin Nizatidin Ranitidin	Çalışılmamıştır. (Mide pH'sının artışına bağlı azalmış absorpsiyon)	
ANTASİTLER		
Antasitler (örn., alüminyum ya da magnezyum hidroksit, kalsiyum karbonat)	Çalışılmamıştır. Rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (Mide pH'sının artışına bağlı azalmış absorpsiyon)	EDURANT ile antasitler özel dikkatle bir arada kullanılabilir. Antasitler EDURANT alınmasından en az 2 saat önce ya da alındıktan 4 saat sonra kullanılabilir.
NARKOTİK ANALJEZİKLER		
Metadon* 60-100 mg günde tek doz,	R(-) metadon EAA ↓ %16 R(-) metadon C_{min} ↓ %22	Metadonu EDURANT ile birlikte uygulamaya başlarken dozun

Bireyselleştirilmiş doz	R(-) metadon C_{maks} ↓ %14 rilpivirin EAA ↔* rilpivirin C_{min} ↔* rilpivirin C_{maks} ↔* * geriye dönük kontrollerine dayanmaktadır	ayarlanmasına gerek yoktur. Ancak bazı hastalarda idame tedavisinde metadonun dozunun ayarlanması gerekebileceğinden klinik monitorizasyon önerilir.
ANTİARİTMİKLER		
Digoksin*	digoksin EAA ↔ digoksin C_{min} UD digoksin C_{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
ANTİKOAGÜLANLAR		
Dabigatran eteksilat	Çalışılmamıştır. Dabigatranın plazma konsantrasyonlarında artış riski bulunduğu gözardı edilemez. (intestinal P-gp inhibisyonu)	EDURANT ile dabigatran eteksilat kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır.
ANTİDİYABETİKLER		
Metformin* 850 mg tek doz	metformin EAA ↔ metformin C_{min} UD metformin C_{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
Sarı kantaron (St John's wort; <i>Hypericum perforatum</i>)	Çalışılmamıştır. Rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (CYP3A enzim indüksiyonu)	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkililiğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT sarı kantaron içeren bitkisel ürünlerle kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).
ANALJEZİKLER		
Parasetamol*# 500 mg tek doz	parasetamol EAA ↔ parasetamol C_{min} UD parasetamol C_{maks} ↔ rilpivirin EAA ↔ rilpivirin C_{min} ↑ %26 rilpivirin C_{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.

ORAL KONTRASEPTİFLER		
Etinilestradiol* 0.035 mg günde tek doz Noretindron* 1 mg günde tek doz	etinilestradiol EAA ↔ etinilestradiol C _{min} ↔ etinilestradiol C _{maks} ↑ %17 noretindron EAA ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{maks} ↔* * geriye dönük kontrollerine dayanmaktadır	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
HMG CO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Atorvastatin*# 40 mg günde tek doz	atorvastatin EAA ↔ atorvastatin C _{min} ↓ %15 atorvastatin C _{maks} ↑ %35 rilpivirin EAA ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{maks} ↓ %9	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
FOSFODİESTERAZ TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ		
Sildenafil*# 50 mg tek doz	sildenafil EAA ↔ sildenafil C _{min} UD sildenafil C _{maks} ↔ rilpivirin EAA ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{maks} ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
Vardenafil Tadalafil	Çalışılmamıştır.	Doz ayarlamasına gerek yoktur.

* EDURANT ile bu ilaç arasındaki etkileşim bir klinik çalışmada görülmüştür. Diğer tüm ilaç etkileşimleri öngörülen etkileşimlerdir.

Bu etkileşim çalışması, birlikte uygulanan ilacın maksimum etkisini değerlendirmek amacıyla EDURANT'ın önerilen dozundan daha yüksek bir dozla gerçekleştirilmiştir. Doz önerisi EDURANT'ın günde tek defada 25 mg'lık dozu için geçerlidir.

† Bu etkileşim çalışması, önerilen EDURANT dozundan daha yüksek bir doz ile gerçekleştirilmiştir.

QT süresini uzatan ilaçlar

Rilpivirin ile EKG'de QTc aralığını uzatan ilaçların farmakodinamik etkileşimleri hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada rilpivirinin supratherapötik dozları (günde bir kez 75 mg ve 300 mg) EKG'de QTc aralığında uzamaya neden olmuştur (bkz. Bölüm

5.1). EDURANT, Torsades de Pointes oluşturma riski olan bir ilaçla birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popölasyon:

EDURANT'ın 18 yaş altı çocuklardaki güvenliik ve etkililiği henüz gösterilmemiştir. Bu konuda bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin uygun ve kontrollü klinik çalışma bulunmadığından, EDURANT ile tedavi gören ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun kontrasepsiyon yöntemlerini kullanması önerilir.

EDURANT'ın oral yolla alınan doğum kontrol ilaçlarıyla eşzamanlı kullanımının etkisini araştıran bir alışma, EDURANT'ın oral kontraseptiflerin etkililiğinde azalmaya yol açmadığını ve östrojen ve/veya progesteron içeren kontraseptiflerin doz ayarlaması yapılmadan kullanılabileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

EDURANT'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin orta miktarda veri (300-1000 gebelik sonucu) malformatif veya feto/neonatal toksisite göstermemektedir.(bkz. Bölüm 4.4, 5.1 ve 5.2). Hamilelik süresince EDURANT'a daha düşük maruziyet gözlenmiştir, bu nedenle viral yük yakından izlenmelidir. Hayvan alışmaları üreme toksisitesi göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebe kadınlarda plasentadan EDURANT geçişi olup olmadığı bilinmemektedir. Rilpivirin sıçan ve tavşanlarda teratojen etkilere neden olmaz.

Gerekli olduğu hallerde, gebelik esnasında EDURANT kullanımı göz önünde bulundurulabilir.

Laktasyon dönemi

Rilpivirinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. EDURANT sıçanlarda sütle salgılanır. Emzirilen bebeklerde hem HIV bulaşma potansiyeli hem de advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, kadınlara EDURANT alıyorsa emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda rilpivirinin fertilite üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Hayvan çalışmalarında fertilite üzerinde klinik olarak ilişkili etkiler görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EDURANT'ın araç ya da makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir. EDURANT kullanan bazı hastalarda halsizlik, baş dönmesi / sersemlik hali ve uykuya meyil bildirilmiştir ve bu durum hastaların araç ya da makine kullanma yeteneği değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Klinik gelişim programı esnasında (faz III kontrollü çalışmalar olan TMC278-C0209 (ECHO) ve TMC278-C215 (THRIVE)'da 1,368 hasta) hastaların %55,7'sinde en az bir advers reaksiyon meydana gelmiştir. En sık raporlanan en az orta ciddiyette advers reaksiyonlar (≥ 2), depresyon (%4,1), baş ağrısı (%3,5), insomnia (%3,5), döküntü (%2,3) ve abdominal ağrı (%2)'dir. Tedavi ile ilişkili olarak görülen en sık ciddi advers ilaç reaksiyonları EDURANT alan 7 (%1) hastada meydana gelmiştir. Medyan maruziyet süresi rilpivirin kolu ve efavirenz kolunda sırasıyla 104,3 ve 104,1 haftaydı. Advers ilaç reaksiyonlarının çoğunluğu tedavinin ilk 48 haftası içerisinde meydana gelmiştir.

Advers ilaç reaksiyonu olarak kabul edilen ve EDURANT ile tedavi edilen hastalarda raporlanan seçilen tedavi kaynaklı klinik laboratuvar anormallikleri (3. ve 4. seviye); yüksek pankreatik amilaz (%3,8), yüksek AST (%2,3), yüksek ALT (%1,6), yüksek LDL kolesterol (açlıkta, %1,5), düşük beyaz kan hücresi sayısı (%1,2), yüksek lipaz (%0,9), yüksek bilirubin (%0,7), yüksek trigliserit (açlıkta, %0,6), düşük hemoglobin (%0,1), düşük trombosit sayısı (%0,1) ve yüksek total kolesterol (açlıkta, %0,1).

Advers etkilerin tablolatırılmış özetı

EDURANT ile tedavi edilen yetışkin hastalarda raporlanan advers ilaç reaksiyonları Tablo 2’de özetlenmiştir. Advers İlaç Reaksiyonları, sistem organ sınıfı ve sıklığına (SOC) göre listelenmektedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklıkta yer alan advers ilaç reaksiyonları, en sık görüleni en üstte olacak şekilde sıralanmıştır.

Tablo 2: EDURANT ile tedavi edilen daha önceden antiretroviral tedavi görmemiş HIV-1 enfeksiyonu olan erişkin hastalarda raporlanan klinik advers ilaç reaksiyonları (ECHO ve THRIVE çalışmalarının toplu verileri) N=686		
Sistem Organ Sınıflandırması (SOC)	Sıklık kategorisi	Advers İlaç Reaksiyonları (EDURANT + BR)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Lökosit sayısında azalma Hemoglobin düzeyinde azalma Trombosit sayısında azalma
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	İmmün reaktivasyon sendromu
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Total kolesterol düzeyinde artma (açlık) LDL kolesterol düzeyinde artma (açlık)
	Yaygın	İştahta azalma Trigliserid düzeyinde artma (açlık)
Psikiyatrik hastalıklar	Çok yaygın	Uykusuzluk
	Yaygın	Anormal rüyalar Depresyon Uyku bozuklukları Depresif mizaç
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağırsı Baş dönmesi / sersemlik hali
	Yaygın	Uykuya meyil (somnolans)
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı Pankreatik amilaz düzeylerinde artış
	Yaygın	Karın ağırsı Kusma

		Lipaz düzeylerinde artış Karında rahatsızlık hissi Ağızda kuruma
Hepatobiliyer hastalıklar	Çok yaygın	Transaminaz düzeylerinde artış
	Yaygın	Bilirubin düzeylerinde artış
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Halsizlik

BR=yürütülmekte olan ek tedavi

N=tedavi grubunda yer alan toplam denek sayısı

Laboratuvar anormallikleri

96. hafta analizlerinde EDURANT kolunda Faz III ECHO ve THRIVE çalışmalarında başlangıçtaki değerlere göre total kolesterol düzeylerindeki değişiklik (açlık durumunda ölçülen) 5 mg/ dL, HDL kolesterol düzeylerindeki değişiklik (açlık durumunda ölçülen) 4 mg/dL, LDL kolesterol düzeylerindeki değişiklik (açlık durumunda ölçülen) 1 mg/dL ve trigliserid düzeylerindeki değişiklik (açlık durumunda ölçülen) -7 mg/ dL olmuştur.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

İmmün reaktivasyon sendromu

Kombine antiretroviral tedavi (KART) başlangıcı sırasında ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir inflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Otoimmün bozukluklar da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) bildirilmiştir; ancak bu olaylar için bildirilen ortaya çıkış süreleri daha değişkendir ve bunlar tedavi başlatıldıktan aylar sonrasında ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon (12 yaş ila 18 yaş altı)

Güvenlilik değerlendirmesi, önceden antiretroviral tedavi görmemiş, en az 32 kg olan, HIV-1 ile enfekte 36 ergen hastanın, başka antiretroviral ajanlarla bir arada EDURANT (günde bir kere 25 mg) aldığı tek kollu, açık etiketli, Faz 2 çalışması TMC278 C213'ün 48. hafta analizine dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Hastalar için medyan maruziyet süresi 63,5 haftaydı. Hiçbir hasta AİR'ler nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır. Yetişkinlerde görülenlere kıyasla yeni AİR'ler belirlenmemiştir.

Çoğu AİR, Derece 1 veya 2 idi. En yaygın AİR'ler (tüm dereceler, %10'dan büyük veya %10 ile eşit) baş ağrısı (%19,4), depresyon (%19,4), uykuya meyil (somnolans) (%13,9) ve bulantıydı (%11,1). AST/ALT için derece 3 4 laboratuvar anormallikleri veya artan transaminaz derece 3 4 AİR'leri bildirilmemiştir.

Ergenlerde TMC278-C213 çalışmasının 240. hafta analizinde yeni bir güvenlik endişesi saptanmamıştır.

EDURANT'ın 12 yaş altı çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği henüz gösterilmemiştir. Bu konuda bir veri bulunmamaktadır.

Diğer özel popülasyonlar

Aynı zamanda hepatit B ve/veya hepatit C virüsüyle enfekte olmuş hastalar

Aynı zamanda hepatit B ve/veya hepatit C virüsüyle enfekte olmuş EDURANT alan hastalarda karaciğer enzimlerindeki yükselmeler, bu enfeksiyonun olmadığı EDURANT alan hastalardaki yükselmelerden fazladır. Bu gözlem efavirenz kolunda da aynıdır. Aynı zamanda enfeksiyonu olan hastalarda rilpivirine olan farmakokinetik maruziyet, enfeksiyonu olmayan hastalardakiyle kıyaslanabilir düzeydedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

EDURANT'ın doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. İnsanlarda EDURANT'ın doz aşımıyla ilgili deneyim kısıtlıdır. Doz aşımı semptomları arasında baş ağrısı, mide bulantısı, baş dönmesi ve/veya anormal rüyalar yer alabilir. EDURANT ile doz aşımının tedavisi, hayati belirtilerin yanında elektrokardiyografilerde QT aralığının gözlenmesi ve hastanın klinik durumunun izlenmesi dahil genel destekleyici önlemleri içerir. Rilpivirin proteinlere yüksek oranda bağlı olduğundan, etkin maddenin anlamlı miktarlarda uzaklaştırılmasında diyalizin bir yararı yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviral, non-nükleozit ters transkriptaz inhibitörleri

ATC kodu: J05AG05

Etki mekanizması

Rilpivirin, HIV-1'in NNRTI (non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü) olan bir diarilpirimidindir. Rilpivirin etkililiği HIV-1 revers transkriptazın (RT) non-kompetitif inhibisyonu üzerinden gerçekleşir. Rilpivirin insandaki hücresel DNA polimerazları olan alfa, beta ve gama'yı inhibe etmez.

In vitro antiviral etki

Rilpivirin akut olarak enfekte T-hücre dizilerinde, yabanıl (wild) tipteki HIV-1'in laboratuvar suşlarına karşı HIV-1/IIIB için ortalanca EC₅₀ değerleri 0,73 nM (0,27 ng/mL) olacak şekilde etki gösterir. Rilpivirinin HIV-2'ye karşı ortalanca EC₅₀ değerleri 2,510 ila 10,830 nM (920 –3,970 ng/mL) arasında değişmek üzere kısıtlı bir *in vitro* aktivitesi olsa da klinik veriler bulunmadığından EDURANT HIV-2 ile enfekte hastaların tedavisinde önerilmez.

Rilpivirinin geniş bir HIV-1 grup M (A, B, C, D, F, G, H subgrupları) primer izolat paneline karşı EC₅₀ değerleri 0,07 ila 1.01 nM (0,03 – 0,37 ng/mL) arasında değişmek üzere ve Grup O primer izolat paneline karşı EC₅₀ değerleri 2,88 ila 8,45 nM (1,06 – 3,10 ng/mL) arasında değişmek üzere antiviral etkililiği bulunmaktadır.

Direnç

Hücre kültüründe

NNRTI'lere dirençli HIV-1'ler yanında değişik orijin ve subtiplerdeki yabanıl tip HIV-1'den başlayan hücre kültürlerinde rilpivirine dirençli suşlar seçilmiştir. En yaygın ortaya çıkan dirençle ilişkili mutasyonlar arasında şunlar bulunmaktadır: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C ve M230I.

Rilpivirine karşı gelişen direnç, EC₅₀ değerinin katları şeklinde, tayin yönteminin biyolojik dönüm noktası üzerindeki değerler olarak belirlenmiştir.

Daha önceden tedavi görmemiş yetişkin hastalar

Direnç analizinde, ilk etkililik analizinde kullanılan daha geniş bir virolojik başarısızlık tanımı kullanılmıştır. Faz III çalışmalarındaki 48. hafta toplu direnç analizinde, EDURANT kolundaki 62 (toplam 72 içinde) virolojik başarısızlık için başlangıçtaki ve başarısızlık sırasındaki direnç verileri bulunmaktadır. Bu analizde, en az 2 rilpivirin virolojik başarısızlığında gelişen NNRTI direnci ile ilişkili dirençle ilgili mutasyonlar (RAM) şu şekildedir: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y ve F227C. Çalışmalarda, başlangıçta V90I ve V189I mutasyonlarının varlığı yanıtı etkilememiştir. Rilpivirin tedavisi sırasında en sık ortaya çıkan E138K süstitüsüyonu olup, sıklıkla M184I süstitüsüyonu ile birlikte görülmüştür. 48. hafta analizinde, 62 rilpivirin virolojik başarısızlığından 31'inde eş zamanlı NNRTI ve NRTI RAM'leri bulunurken, bu 31 virolojik başarısızlıktan 17'sinde E138K ve M184I kombinasyonu bulunmuştur. En yaygın mutasyonlar 48. ve 96. hafta analizlerinde aynı olmuştur.

96 haftalık toplu direnç analizinde, tedavinin ikinci 48 haftasında, ilk 48 haftasına göre daha düşük oranda virolojik başarısızlık gözlenmiştir. 48 hafta analizinden 96 hafta analizine kadar, EDURANT kolunda ve efavirenz kolunda sırasıyla 24 (% 3,5) ve 14 (%2,1) ilave virolojik başarısızlık ortaya çıkmıştır. Bu başarısızlık, başlangıçtaki viral yükü <100.000 kopya/mL olan hastaların sırasıyla 24'ünden 9'unda ve 14'ünden 4'ünde görülmüştür.

Daha önceden tedavi görmemiş ergen hastalar

TMC278-C213 çalışmasının 240. hafta direnç analizinde, virolojik başarısızlık ve başlangıç sonrası genotiple ilgili verileri olan hastaların %46,7'sinde (7/15) rilpivirin direnciyle ilişkili mutasyonlar (RAM'ler) gözlemlenmiştir. Rilpivirin RAM'leri olan tüm hastalarda ayrıca, genotiple ilgili verileri olan son başlangıç sonrası zaman noktasında en az 1 tedaviyle ortaya çıkan NRTI RAM vardı.

Daha önce tedavi görmemiş gönüllülerde elde edilen mevcut tüm *in vitro* ve *in vivo* veriler göz önünde bulundurularak, aşağıdaki dirençle ilişkili mutasyonlar, başlangıçta mevcut olduğunda, rilpivirinin aktivitesini etkileyebilir: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ve M230L. Daha önce tedavi görmemiş gönüllülerde tüm bu rilpivirin direnciyle ilişkili mutasyonlar EDURANT kullanımına yalnızca kılavuzluk etmelidir. Rilpivirin direnciyle ilişkili bu mutasyonlar, sadece daha önce tedavi görmemiş gönüllülerle ilgili *in vivo* verilerden türetilmiştir ve bu nedenle antiretroviral

içeren bir rejimde virolojik olarak başarısız olan gönüllülerde rilpivirinin aktivitesini tahmin etmek için kullanılamaz.

Diğer antiretroviral ilaçlarda olduğu gibi, EDURANT kullanımı sırasında da dirençle ilgili testler kılavuz olarak kullanılmalıdır.

Çapraz direnç

Alan hedefli NNRTI mutant virüs

Aralarında en yaygın bulunanları K103N ve Y181C'nin de yer aldığı RT pozisyonunda NNRTI'lere dirençle ilişkili bir amino asit substitüsyonu olan 67 adet HIV-1'in rekombinant laboratuvar suşundan oluşan bir panelde, rilpivirin suşların 64'üne (%96) antiviral etkililik göstermiştir. Rilpivirine duyarlılığın kaybıyla ilişkili tek amino asit substitüsyonları K101P, Y181I ve Y181V idi. K103N substitüsyonu rilpivirine duyarlılığın azalması ile sonuçlanmadı. Fakat K103N ve L100I ile kombinasyonu rilpivirin için 7 kat azalmış duyarlılık ile sonuçlandı.

Rekombinant klinik izolatlar

Rilpivirin, efavirenz ve/veya nevirapine dirençli 4,786 HIV-1 rekombinant klinik izolatının %62'sinde duyarlılığını korumuştur ($FC \leq BCO$).

Daha önceden tedavi görmemiş HIV-1 enfekte yetişkin hastalar

Faz III araştırmalarının (ECHO ve THRIVE) 96. haftada yapılan toplu direnç analizlerinde, EDURANT tedavisinde iken virolojik başarısızlık gelişen 86 olgunun 42'si, rilpivirine karşı tedavi kaynaklı direnç göstermişti (genotipik analiz). Bu hastalarda diğer NNRTI'lara karşı bulunan fenotipik çapraz direnç şu şekildeydi; etravirin 32/42, efavirenz 30/42 ve nevirapin 16/42. Başlangıç dönemi viral yükü ≤ 100.000 kopya/mL olan hastalarda, EDURANT ile virolojik başarısızlık görülen 27 hastanın 9'u rilpivirine karşı tedavi kaynaklı direnç gösterdi (genotipik analiz), fenotipik çapraz direnç sıklığı ise şöyle bulundu; etravirin 4/9, efavirenz 3/9 ve nevirapin 1/9.

Elektrokardiyografi üzerindeki etkiler

60 sağlıklı gönüllüde QTc intervali üzerinde yapılan günde bir kez 25 mg'lık önerilen dozunda EDURANT ile plasebo ve aktif (günde bir kez 400 mg moksifloksasin) ilacı karşılaştıran randomize, çaprazlamalı bir çalışmada 24 saati geçen süre içinde kararlı durumda 13 ölçüm

gerçekleştirilmiştir. Günde bir kez 25 mg'lık önerilen dozunda EDURANT elektrokardiyografide QTc aralığında anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

Sağlıklı erişkinlerde günde bir kez 75 mg ve günde bir kez 300 mg düzeylerinde supratherapötik EDURANT dozları ile yapılan çalışmalarda, QTcF aralığında plaseboya kıyasla görülen maksimum ortalama zaman-uyumlu farklılıklar (%95 üst güven sınırı), başlangıç dönemine göre düzeltildikten sonra, sırasıyla 10,7 (15,3) ve 23,3 (28,4) ms bulundu. Günde bir kez 75 mg ve günde bir kez 300 mg EDURANT uygulamasıyla erişilen kararlı durumda ortalama C_{maks} düzeyleri, önerilen günde bir kez 25 mg EDURANT ile gözlenen C_{maks} düzeyinden sırasıyla 2,6 kat ve 6,7 kat daha yüksek bulundu.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Daha önceden tedavi görmemiş HIV-1 enfekte yetişkin hastalar

EDURANT'ın etkililiğiyle ilgili kanıt randomize, çift-kör, aktif kontrollü 2 faz III çalışma olan TMC278-C209 (ECHO) ve TMC278-C215 (THRIVE) çalışmalarının 96. hafta analizlerine dayanmaktadır. Çalışmalar, yürütülmekte olan ek tedavi (BR) dışında tasarım olarak benzerdir. Çalışmaların 96. haftasında, yürütülmekte olan tedaviye ek olarak günde tek dozda 25 mg EDURANT alan hastalarla, yürütülmekte olan tedaviye ek olarak günde tek dozda 600 mg efavirenz alan hastalar arasındaki virolojik yanıt oranı [viral yük tespit edilememesi (< 50 HIV-1 RNA kopyası/mL)] değerlendirildi. Her iki çalışmada da EDURANT'ın efavirenzden düşük olmamak üzere benzer etkililikte olduğu görüldü.

Daha önce antiretroviral tedavi görmemiş HIV-1 enfeksiyonlu ve plazma HIV-1 RNA düzeyleri ≥ 5.000 kopya/mL olan hastalar kaydedildi, ve N(t)RTI'lara karşı duyarlılık ile spesifik NNRTI direnciyle ilişkili mutasyonların bulunmayışı açısından tarama yapıldı. ECHO çalışmasında önceki tedavi rejimi, N(t)RTI grubundan tenofovir disoproksil fumarat artı emtrisitabin şeklinde sabit tutuldu. THRIVE çalışmasında önceki tedavi rejimi, araştırmacının seçtiği 2 N(t)RTI rejiminden oluşmaktaydı; tenofovir disoproksil fumarat artı emtrisitabin, zidovudin artı lamivudin ya da abakavir artı lamivudin. ECHO'da randomizasyon, tarama dönemindeki viral yüke göre tabakalandırıldı. THRIVE'da randomizasyon, tarama dönemindeki viral yük ve önceki tedavi rejimindeki N(t)RTI'ya göre tabakalandırılmıştır.

Bu analiz, 96 haftalık tedaviyi tamamlamış veya tedaviyi daha erken bırakmış olan, ECHO çalışmasındaki 690 hastayı ve THRIVE çalışmasındaki 678 hastayı kapsamaktaydı.

ECHO ve THRIVE’in toplu analizinde, demografik özellikler ve başlangıç dönemi özellikleri EDURANT kolu ve efavirenz kolu arasında dengelenmiş durumdaydı. EDURANT ve efavirenz kollarında yer alan hastalara ilişkin seçilmiş başlangıç dönemi hastalık özellikleri Tablo 3’te verilmektedir.

Tablo 3: ECHO ve TRHRIVE çalışmalarında (toplu veriler), antiretroviral tedavi almamış HIV-1 infekte yetişkin hastaların başlangıç dönemi özellikleri		
	ECHO ve THRIVE çalışmalarından elde edilen toplu veriler	
	EDURANT + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
Hastalığın başlangıç dönemi özellikleri		
Medyan başlangıç plazma HIV-1 RNA (aralık) log ₁₀ kopya/mL	5 (2-7)	5 (3-7)
Medyan başlangıç CD4+ hücre sayımı(aralık), x 10 ⁶ hücre/l	249 (1-888)	260 (1-1,137)
Hepatit B/C virüs ko-infekte hasta yüzdesi	% 7,3	% 9,5
Aşağıdaki arka plan tedavi rejimini alan hastaların yüzdesi:		
tenofovir disoproksil fumarat + emtrisitabin,	%80,2	% 80,1
zidovudib + lamivudin,	%14,7	% 15, 1
abakavir + lamuvidin	%5,1	% 4,8

BR= Arka plan rejim (background regimen)

Aşağıda bulunan Tablo 4’te, EDURANT ve efavirenz ile tedavi edilen hastalar için ECHO ve THRIVE çalışmalarının toplu verilerinden yapılan 48. ve 96. hafta etkililik analizinin sonuçları gösterilmektedir. 96. haftada yanıt oranı (doğrulanmış saptanamayan viral yük < 50 HIV-1 RNA kopya/mL) EDURANT kolu ile efavirenz kolu arasında benzer olmuştur. Virolojik başarısızlık insidansı, 96. haftada EDURANT kolunda efavirenz koluna göre daha yüksek olmuş, ancak virolojik başarısızlıkların büyük kısmı tedavinin ilk 48 haftası içinde meydana gelmiştir. Advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakma oranı 96. haftada efavirenz kolunda EDURANT koluna göre daha yüksektir. Bu tedaviyi bırakmaların büyük kısmı tedavinin ilk 48 haftası içinde gerçekleşmiştir.

Tablo 4: ECHO ve THRIVE çalışmalarındaki randomize tedavilerin yetişkin hastalardaki virolojik sonuçları (48. haftadaki toplu veriler ve 96. hafta analizleri; ITT-TLOVR*)						
	48 hafta analiz sonuçları			96 hafta analiz sonuçları		
	EDURANT + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Gözlenen farklılık (%95 GA)[±]	EDURAN T + BR N=686	Efavirenz + BR N=682	Gözlenen farklılık (%95 GA)[±]
Yanıt (< 50 HIV-1 RNA kopyası/mL) ^{§#}	%84,3 (578/686)	%82,3 (561/682)	2 (-2 ; 6)	%77,6 (532/686)	%77,6 (529/682)	0 (-4,4;4,4)
Yanıt yok						
Virolojik Başarısızlık [†]						
Toplam	% 9 (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
Ölüm	%0,1 (1/686)	% 0,4 (3/682)	ND	%0,1 (1/686)	% 0,9 (6/682)	ND
Advers olay (AE) nedeniyle tedavinin bırakılması	% 2 (14/686)	%6,7 (46/682)	ND	%3,8 (26/682)	%7,6 (52/682)	ND
AE dışı bir nedenle tedavinin bırakılması [¶]	%4,5 (31/686)	%5,7 (39/682)	ND	%7 (48/682)	%8,1 (55/682)	ND
Alt kategorilere göre yanıt						
Birlikte uygulanan NRTI'ya göre						
Tenofovir/ emtrisitabin	% 83,5 (459/550)	%82,4 (450/546)	1 (-3,4;5,5)	%76,9 (423/550)	%77,3 (422/546)	% -0,4 (-5,4;4,6)

Zidovudin/ lamivudin	%87,1 (88/101)	% 80,6 (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	%81,2 (82/101)	%76,7 (79/103)	%4,5 (-6,8;15,7)
Abakavir/ lamivudin	% 88,6 (31/35)	%84,8 (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	%77,1 (27/35)	% 84,8 (28/33)	%-7,7 (-26,7; 11,3)
Başlangıçtaki viral yüke göre (kopya/ mL)						
≤ 100,000	% 90,2 (332/368)	% 83,6 (276/330)	6,6 (1,6;11,5)	%84 (309/368)	%79,9 (263/329)	4 (-1,7;9,7)
> 100,000	% 77,4 (246/318)	% 81 (285/352)	-3,6 (-9,8;2,5)	%70,1 (223/318)	%75,4 (266/353)	-5,2 (-12;1,5)
Başlangıçtaki CD4 sayısına göre (x10⁶ hücre/L)						
< 50	% 58,8 (20/34)	% 80,6 (29/36)	21,7 (-43-0,5)	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 (-5,3;7,3)
≥ 350	%90,3 (130/144)	% 82,9 (136/164)	7,4 (-0,3;15)	%85,4 (123/144)	%78,7 (129/164)	6,8 (-1,9;15,4)

BR=arka plan rejim (background regimen); GA=güven aralığı; N = tedavi kolundaki denek sayısı; ND = belirlenmedi

* Virolojik yanıtın kaybedilmesine kadar geçen süre için intent-to-treat analizi

± Normal yaklaştırmaya dayanarak

§ Virolojik yanıtın elde edildiği (peşpeşe iki defa viral yükün < 50 kopya/mL olması) ve 48. haftaya kadar korunduğu denekler.

48 haftalık analiz verilerinde yanıt oranlarında öngörülen farklılık (%95 CI): %1,6 (%-2,2 ;5,3) ve 96 haftalık analiz için: -%0,4 (-%4,6; %3,8)saptırıcı faktörler ve çalışma dâhil lojistik regresyon modeline göre p-değeri < 0.0001 (%12 marjda daha aşağıda olmama).

† Toplu etkililik analizinde virolojik başarısızlık: geri tepme yaşayan (yanıt verdikten sonra ≥ 50 kopya/mL doğrulanmış viral yük) veya hiç baskılanamayan (devam eden veya etkililik olmaması veya etkililiğin kaybedilmesine bağlı olarak tedaviyi bırakanlarda < 50 kopya/mL doğrulanmış viral yük yok) gönüllüleri içerir.

¶ örn. kontrole gelmeme, çalışmaya uyum sağlamama, kendi isteğiyle çalışmadan ayrılma.

96. hafta ECHO ve THRIVE çalışmalarının toplu verilerinde [tahmini tedavi farkı (%95 GA: 11,3 (-6,8;29,5)], başlangıçtaki CD4+ hücre sayımına göre ortalama değişiklik EDURANT kolunda +228 x 10⁶ hücre/L ve efavirenz kolunda +219 x 10⁶ hücre/L'dir.

96 haftalık toplu direnç analizinden, protokol tanımlı virolojik başarısızlık görülen hastalar için direnç sonuçları ve eşleşmiş genotipler (başlangıç ve başarısızlık) Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: NRTI arka plan rejimi kullanıldığında direnç sonuçları (ECHO ve THRIVE çalışmalarının 96 haftalık toplu direnç analizinden elde edilen toplu veriler)				
	tenofovir/emtricitabin	zidovudin/lamivudin	bakavir/lamivudin	Tümü*
<i>EDURANT tedavisi almış</i>				
Emtricitabine/lamivudin'e direnç# % (n/N)	6,9 (38/550)	3 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Rilpivirin'e direnç % (n/N)	6,5 (36/550)	3 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
<i>Efavirenz tedavisi almış</i>				
Emtricitabine/lamivudin'e direnç# % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3 (1/33)	1,3 (9/682)
Efavirenz'e direnç % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3 (1/33)	2,5 (17/682)

* Virolojik başarısızlık ve eşleşmiş genotip (başlangıç ve başarısızlık) görülen hasta sayısı EDURANT için 71, 11, 4 ve efavirenz, tenofovir/emtricitabine, zidovudin/lamivudin, abacavir/lamivudin için sırasıyla 30, 10 ve 2 idi.

Direnç, başarısızlıkta dirençle ilişkili herhangi bir mutasyonun meydana gelmesi olarak tanımlanmıştır.

EDURANT ile tedavi başarısızlığı görülen ve EDURANT'a karşı direnç gelişen hastalarda, diğer onaylanmış NNRTI'lara (etravirin, efavirenz, nevirapin) karşı çarpaz direnç, genellikle görülen bir olaydı.

TMC278-C204 çalışması, daha önceden antiretroviral tedavi görmemiş HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalar üzerinde yürütülen randomize, aktif kontrollü bir Faz IIb çalışmasıydı ve 2 bölümden oluşmaktaydı; ilk başta 96 haftaya kadar süren kısmi körlemeli bir doz bulma bölümü [(EDURANT) dozları körlemeli], ve bunu takip eden uzun dönemli, açık etiketli bir bölüm. Araştırmanın açık etiketli bölümünde, önceden üç EDURANT dozundan birine randomize edilen hastaların hepsi de, Faz III çalışmalarında kullanılacak olan doz seçildikten sonra, önceki tedavi rejimi üzerine eklenen günde bir kez 25 mg EDURANT ile tedavi edildi. Kontrol kolundaki hastalara, çalışmanın her iki bölümünde de, önceki tedavi rejimine ek olarak günde bir kez 600

mg efavirenz verildi. Önceki tedavi rejimi, araştırmacının seçtiği 2 N(t)RTI rejiminden oluşmaktaydı; zidovudin artı lamivudin ya da tenofovir disoproksil fumarat artı emtrisitabin.

TMC278-C204 çalışmasına, daha önceden antiretroviral tedavi görmemiş HIV-1 enfeksiyonlu 368 erişkin hasta kaydedildi. Bu hastalar ≥ 5.000 kopya/mL'lik bir plazma HIV-1 RNA düzeyine sahiptiler, daha önceden ≤ 2 hafta süreyle bir N(t)RTI veya proteaz inhibitörü tedavisi görmüşlerdi, önceden hiç NNRTI kullanmamışlardı ve N(t)RTI'lara karşı duyarlılık ile spesifik NNRTI direnciyle ilişkili mutasyonların bulunmayışı açısından taramadan geçirilmişlerdi.

96. haftada, 25 mg EDURANT almakta olan hastalarda (N=93) plazma HIV-1 RNA düzeyi < 50 kopya/mL olan hastaların oranı %76, buna kıyasla efavirenz almakta olan hastalarda (N=89) ise %71 bulundu. CD4+ sayımlarında başlangıç dönemine göre ortalama artış, 25 mg EDURANT almakta olan hastalarda 146×10^6 hücre/L ve efavirenz almakta olan hastalarda 160×10^6 hücre/L oldu.

96. haftada cevap verici nitelikteki hastalar arasında, EDURANT alan hastaların %74'ü 240. haftada saptanamaz düzeyde viral yüke (HIV-1 RNA < 50 kopya/mL sahip olmayı sürdürürken, efavirenz alan hastalarda bu oran %81 oldu. Hafta 240 analizlerinde herhangi bir güvenlik kaygısı belirlenmedi.

Pediyatrik popülasyon

İki NRTI içeren, araştırmacının seçtiği bir arka plan rejimi (BR) ile bir arada günde bir kere 25 mg EDURANT'ın farmakokinetiği, güvenliliği, tolerabilitesi ve etkililiği, önceden antiretroviral tedavi görmemiş, en az 32 kg olan, HIV-1 ile enfekte ergen hastalardaki tek kollu, açık etiketli bir Faz 2 çalışma olan TMC278-C213'te değerlendirilmiştir. Bu analiz, en az 48 haftalık tedaviyi tamamlamış ya da daha önce tedaviyi bırakmış 36 hastayı kapsamıştır.

36 gönüllünün medyan yaşı 14,5 yıldır (aralık: 12 ila 17 yıl) ve %55,6'sı kız, %88,9'u Siyahi ve %11,1'i Asyalıydı. Medyan başlangıç plazma HIV-1 RNA, $4,8 \log_{10}$ kopya/mL ve medyan başlangıç CD4+ hücre sayımı 414×10^6 hücre/l idi (aralık: 25 ila 983×10^6 hücre).

TMC278-C213 denemesi için hafta 48 ve hafta 240 virolojik sonuçları Tablo 6’da özetlemektedir. Hafta 48'e kadar virolojik başarısızlık nedeniyle 6 denek tedaviyi sonlandırmış, hafta 48 sonrasında ise 3 denek tedaviyi sonlandırmıştır. Hafta 48'de bir denek, advers bir olay nedeniyle tedaviyi sonlandırmış, hafta 240 analizinde ise advers olaylar nedeniyle herhangi bir denek tedaviyi sonlandırmamıştır.

Table 6: TMC278-C213 denemesinde ergen deneklerdeki virolojik sonuçlar – hafta 48 ve hafta 240 analizi; ITT-TLOVR*		
	48 hafta N=36	240 hafta N=32
Cevap (doğrulanmış < 50 HIV-1 RNA kopya/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)
Yanıt vermeme		
Virolojik başarısızlık±		
Toplam	% 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)
CD4+ hücre sayısında artış (ortalama)	201.2 × 10 ⁶ hücre/l	113.6 × 10 ⁶ hücre/l

N = tedavi grubundaki denek sayısı.

* Intent-to-treat (ITT) virolojik yanıt kaybı süresi.

§ Denekler, virolojik yanıtı başardı (iki ardışık viral yük < 50 kopya/ml) ve bunu hafta 48 ve hafta 240 boyunca sürdürdü.

± Virolojik başarısızlık etkinlik analizinde: Yanıt veren (virolojik yanıt gösterdikten sonra viral yükü ≥ 50 kopya/ml'ye yükselen) veya hiç baskılanmayan (hiçbir zaman viral yükü < 50 kopya/ml'ye düşmeyen, devam eden veya etkinlik kaybı nedeniyle tedavisi sonlandırılan) denekleri içerir.

Avrupa İlaç Ajansı, rilpivirin ile yapılan çalışmalara ilişkin sonuçların, İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisinde pediatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda sunulma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediatrik kullanım hakkında bilgi için 4.2. bölüme bakınız).

Hamilelik

Bir arkaplan rejimi ile kombine rilpivirin, 19 hamile kadının katıldığı bir klinik çalışmada ikinci ve üçüncü trimester ve doğum sonrası dönem süresince değerlendirilmiştir. Farmakokinetik veriler, antiretroviral rejimin bir parçası olarak rilpivirine toplam maruziyetin (EAA) doğum sonrası dönem (6-12 hafta) ile karşılaştırıldığında hamilelik süresince ortalama %30 daha düşük olduğunu göstermektedir. Virolojik yanıt genellikle çalışma süresince korunmuştur; 12 birey çalışmayı tamamlamıştır, 10 birey çalışma sonunda baskılanmıştır; diğer 2 bireyde yalnızca doğum sonrası dönemde viral yükte bir artış gözlenmiştir (en az 1 birey şüpheli yetersiz uyumdan dolayı). Çalışmayı tamamlayan ve HIV durumu uygun olan tüm annelerden doğan 10 bebekte anneden-bebeğe bulaşma görülmemiştir. Rilpivirin hamilelik süresince ve doğum sonrası dönemde iyi tolere edilir. Rilpivirinin HIV-1 ile enfekte yetişkinlerde bilinen güvenlik profili ile karşılaştırıldığında yeni bir güvenlik bulgusu yoktur (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Rilpivirinin farmakokinetik özellikleri sağlıklı erişkin gönüllülerde ve daha önceden antiretroviral tedavi görmemiş HIV-1 ile enfekte 12 yaş ve üzeri hastalarda değerlendirilmiştir. Rilpivirin maruziyeti HIV-1 ile enfekte hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla genellikle daha düşük olmuştur.

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben maksimum plazma rilpivirin konsantrasyonuna genellikle 4-5 saat içinde erişilir. EDURANT'ın mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir.

Besinlerin emilim üzerine etkisi:

Rilpivirine maruziyet, EDURANT aç karına alındığında, normal kalorili bir yemekle (533 kcal) ya da yüksek yağlı kalorili bir yemekle (928 kcal) alınmasına göre yaklaşık %40 oranında daha düşüktür. EDURANT yalnızca proteince zengin nutrisyonel bir içecek alınması durumunda, maruziyet yemekle alınmasına göre %50 daha düşük olmaktadır. Optimal emilimin sağlanması için EDURANT bir yemek öğünü ile alınmalıdır. EDURANT'ın açken yalnızca proteince zengin nutrisyonel bir içecek alınması, ilacın terapötik etkililiğinde azalmaya yol açar. Bu da rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Rilpivirin *in vitro* olarak başlıca albumine olmak üzere plazma proteinlerine yaklaşık olarak %99,7 oranında bağlanır. Rilpivirinin insanda plazma dışı diğer kompartmanlara (örn., serebrospinal sıvı, genital yol sekresyonları) dağılımı araştırılmamıştır.

Biyotransformasyon:

In vitro deneyler rilpivirinin primer olarak sitokrom P450 (CYP) 3A sistemi ile oksidatif biyotransformasyona uğradığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Rilpivirinin terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 45 saattir. Tek bir ¹⁴C-rilpivirin dozundan sonra, uygulanan ¹⁴C-rilpivirin dozunun %85'i feçeste ve %6,1'i idrarda bulunmuştur. Yaklaşık olarak uygulanan dozun %25 kadarı feçes ile değişime uğramadan atılır. İdrarda değişime uğramadan atılan rilpivirin, ancak eser miktardadır (uygulanan dozun %1'inden azı).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

HIV-1 ile enfekte hastalarda, günde bir kere 25 mg ila 75 mg arasında ve günde bir kere 75 mg ila 150 mg arasında doz seviyelerinde rilpivirine maruziyet dozla orantılı olandan daha az artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon (18 yaş altı):

Günde bir kere 25 mg EDURANT alan, önceden antiretroviral tedavi görmemiş, HIV 1 ile enfekte ergen hastalarda rilpivirinin farmakokinetiği, günde bir kere 25 mg EDURANT alan, önceden tedavi görmemiş, HIV-1 ile enfekte yetişkinlerdeki ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Vücut ağırlığı, yetişkinlerde gözlenenle benzer olarak çalışma C213'teki pediyatrik hastalarda (33 ila 93 kg) rilpivirin farmakokinetiğini etkilememiştir.

12 yaşından küçük pediyatrik hastalarda rilpivirinin farmakokinetik özellikleri hakkındaki araştırmalar devam etmektedir. Yetersiz veri nedeniyle 12 yaşından küçük pediyatrik hastalarda dozaj önerisi yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlılar:

Popülasyon farmakokinetik çalışmalarında HIV enfeksiyonu olan hastalarda, deneklerden yalnızca üçü 65 yaş ve daha yaşlı olmak üzere değerlendirilen yaş aralığında (18 ila 78 yaşları arası) rilpivirinin farmakokinetiğinin değişmediği gösterilmiştir. EDURANT için yaşlı hastalarda

herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. EDURANT bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Cinsiyet:

Rilpivirinin farmakokinetiği açısından erkeklerle kadınlar arasında klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

İrk:

Popülasyon farmakokinetik çalışmalarında HIV enfeksiyonu olan hastalarda, rilpivirine maruziyet bakımından ırkın klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Rilpivirin esas olarak karaciğerde metabolize olur ve elimine edilir. Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh puanı A) 8 hasta ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh puanı B) 8 hastayı, sekizer kontrol hastasıyla karşılaştıran bir çalışmada rilpivirin maruziyet oranı hafif derecede karaciğer yetmezliğinde %47 ve orta derecede karaciğer yetmezliğinde %5 yüksek olarak bulunmuştur. Buna rağmen, orta şiddette karaciğer yetmezliğinde farmakolojik olarak aktif, serbest rilpivirin maruziyetinin anlamlı düzeylerde artmış olduğu göz ardı edilemez.

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması önerilmemesine rağmen dikkatli olunması önerilir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh puanı C) EDURANT kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle EDURANT ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 4.2).

Aynı zamanda hepatit B ve/veya hepatit C virüsüyle enfekte olmuş hastalar

Popülasyon farmakokinetik çalışmalarında aynı zamanda hepatit B ve/veya hepatit C virüsüyle enfekte olmuş hastalarda rilpivirin maruziyeti bakımından klinik açıdan anlamlı bir etki görülmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Rilpivirinin farmakokinetiği böbrek yetmezliği durumunda araştırılmamıştır. Rilpivirinin renal eliminasyonu ihmal edilebilir düzeydedir. Hafif ve orta şiddetteki böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Renal disfonksiyona bağlı olarak ilaç Emilimi, dağılımı

ve/veya metabolizasyonunun değişmesine bağlı plazma konsantrasyonları artabileceğinden, ciddi böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda EDURANT dikkatli kullanılmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda EDURANT, güçlü CYP3A inhibitörleriyle ancak olası faydası riskten ağır basarsa kombine edilmelidir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı çok yüksek olduğundan, rilpivirinin hemodiyaliz ya da periton diyaliziyle vücuttan anlamlı düzeylerde atılması beklenmez (bkz. Bölüm 4.2).

Hamilelik ve doğum sonrası:

25 mg rilpivirinin antiretroviral tedavinin bir parçası olarak günde 1 defa alımından sonraki toplam rilpivirin maruziyeti hamilelik süresince (2. ve 3. trimester için benzerdir) doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında genellikle daha düşüktü (bkz. Tablo 6). Serbest (aktif) rilpivirin farmakokinetik parametrelerindeki düşüş doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında hamilelik süresince toplam rilpivirinkinden daha az belirgindir.

Hamileliğin 2. trimesterinde günde 1 defa 25 mg rilpivirin alan kadınlarda, toplam rilpivirin için ortalama birey içi değerler C_{maks} , EAA_{24sa} and C_{min} doğum sonrası dönem ile karşılaştırıldığında sırasıyla %21, %29 ve %35 daha düşüktü; hamileliğin 3. trimesterinde, C_{maks} , EAA_{24sa} and C_{min} doğum sonrası dönem ile karşılaştırıldığında sırasıyla %20, %31 ve %42 daha düşüktü .

Tablo 7: Hamileliğin 2.ve 3. trimesterinde ve doğum sonrası dönemde günde tek doz 25 mg rilpivirin'in antiretroviral tedavinin bir parçası olarak alımı sonrası toplam rilpivirinin farmakokinetik sonuçları

Toplam rilpivirin farmakokinetiği (ortalama $\pm$ SS, t_{maks} : medyan [aralık])	Doğum sonrası (6-12 hafta) (n=11)	Hamileliğin 2. trimesteri (n=15)	Hamileliğin 3. trimesteri (n=13)
C_{min} , ng/mL	84 $\pm$ 58,8	54,3 $\pm$ 25,8	52,9 $\pm$ 24,4
C_{maks} , ng/mL	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45,9	123 $\pm$ 47,5
t_{maks} , sa	4(2,03-25,08)	4(1-9)	4(2-24,93)
EAA_{24s} , ng.sa/mL	2714 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekrarlayan doz toksisitesi

Kemirgenlerde karaciğer enzimlerinin indüksiyonuyla ilişkili karaciğer toksisitesi gözlenmiştir. Köpeklerde kolestaz benzeri etkiler gözlenmiştir.

Üreme toksikolojisi ile ilgili çalışmalar

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda embriyo ya da fetus toksisitesi veya üreme fonksiyonunda herhangi bir etki gösterilmemiştir. Rilpivirin sıçan ve tavşanlarda teratojenik etkilere neden olmamıştır. Gözlenebilen hiçbir embriyonal/fetal advers etki göstermeyen en yüksek doz düzeyi (No Observed Adverse Effects Levels; NOAELs) sıçan ve tavşanlarda, günde tek doz olarak 25 mg'lık önerilen insan dozlarıyla maruz kalınan düzeylerden sırasıyla 15 ve 70 kat yüksek olarak bulunmuştur.

Karsinojenite ve mutajenite

Rilpivirin, karsinojenik potansiyel açısından 104 haftaya kadar fare ve sıçanlara oral gavaj uygulanmasıyla değerlendirilmiştir.

Karsinojenite çalışmalarında test edilen en düşük dozlarda rilpivirine sistemik maruziyet (EAA'ya dayalı) insanlarda önerilen terapötik dozların (günde bir kez 25 mg) farelerde 21 katı ve sıçanlarda 3 katıydı. Sıçanlarda ilaçla ilişkili neoplazmaya rastlanmamıştır. Hem dişi hem de erkek farelerde rilpivirin hepatosellüler neoplazmalar açısından pozitif bulunmuştur. Farelerde gözlenen hepatosellüler bulgular kemirgenlere spesifik olabilir.

Rilpivirin insan lenfositindeki *in vitro* Ames revers mutasyon testi ile kromozomal aberasyon testinde ve bir metabolik aktivasyon sisteminin olmadığı ve olduğu durumlarda farelerdeki *in vitro* klastojenite fare lenfoma testinde negatif sonuç vermiştir. Rilpivirin *in vivo* mikronükleus testinde farelerde kromozomal hasara neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiş)

Kroskarmelloz sodyum

Povidon K30

Polisorbat 20

Silika fiye mikrokristalize selüloz

Magnezyum stearat

Tablet kaplaması

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiş)

Hipromelloz 2910 6 mPa.s

Titanyum dioksit E171

Makrogol 3000

Triasetin

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

EDURANT'ı 30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajı içinde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

EDURANT film kaplı tabletler, 30 tablet içeren yüksek yoğunluklu 75 mL dolum hacimli polietilen (HDPE) plastik şişelerde, polipropilen (PP) çocuk emniyetli kapakla kapatılmış olarak pazara sunulmuştur. Karton kutuda 30 tablet içeren bir şişe bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

136/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 09.07.2013

Ruhsat yenileme tarihi : 30.11.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

