

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 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 rilpivirin hidroklorür içerir.

#### Yardımcı maddeler :

Her bir film kaplı tablet 56 mg laktoz monohidrat ve 6.05 mg kroscarmelloz sodyum 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 yetişkin HIV 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.

## Erişkinler

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

## Kaçırılan 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 alınmalıdır. 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., ritonavirle, 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 18 yaş altı çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği henüz gösterilmemiştir. Bu konuda bir veri bulunmamaktadır.

### **Geriatrik 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.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

EDURANT, etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

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

- 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
- Rifabutin, rifampisin, rifapentin gibi antibiyotikler

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hastalara, mevcut antiretroviral tedavilerin HIV enfeksiyonunu tamamen iyileştirmediği ve EDURANT kullanırken de diğer kişilere kan ya da cinsel ilişkiyle HIV bulaştırmayı önlemediği konusunda bilgi verilmelidir. HIV bulaştırmayı önlemek için diğer uygun önlemler alınmaya devam edilmelidir.

Düzenli viral yük izleniminin yapılması ve gerektiğinde direnç değerlendirilmesinin yapılması önerilir.

#### **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 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).

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.

#### Yağ dağılımı

HIV ile enfekte olan hastalarda kombinasyon antiretroviral tedavi (KART), vücut yağ dağılımı ile (lipodistrofi) ilişkili bulunmuştur. Bu belirtilerin uzun dönemdeki sonuçları henüz bilinmemektedir. Oluş mekanizmaları konusundaki bilgiler de tam değildir. Viseral lipomatozis ile proteaz inhibitörleri (PI'leri) arasında ve lipoatrofi ile nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI'leri) arasında bir bağlantı olduğu yönünde bir hipotez kurgulanmıştır. İleri yaş, daha uzun sürelerle antiretroviral tedavi görmüş olmak ve tedavi sırasında metabolik bozuklukların olması gibi bireysel faktörlerin bulunması durumunda lipodistrofi riski daha yüksek bulunmuştur. Yağ dağılımının fiziki işaretleri klinik değerlendirmeye dahil edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

#### 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 alevlenmeye neden olabilmektedir. Tipik olarak bu reaksiyonlar KART'nin ilk haftalarında ya da aylarında görülmektedir. İlişkili örnekler arasında sitomegalovirüs retinitisi, yaygın ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi yer almaktadır. Enflamatuvar belirtiler değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavisi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

EDURANT'ın bileşimindeki bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgi

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

Bu tıbbi ürünün her bir tableti 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

#### **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 birarada kullanımı EDURANT'ın terapötik etkinliğinde azalmaya yol açabilecek şekilde rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında azalmayla sonuçlanabilir. EDURANT ile CYP3A'yı inhibe eden ilaçların birarada kullanımı ise rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanabilir.

EDURANT ile mide pH'sını arttıran ilaçların birarada kullanımı, EDURANT'ın terapötik etkinliğinde 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. Bu inhibisyonun klinikle ilişkisi bilinmemektedir. EDURANT intestinal P-glikoproteini inhibe edebilir ve dabigatran gibi bağırsaklarda P-glikoprotein ile transportu yapılan ilaçları etkileyebilir. Bu da bu tür ilaçların plazma konsantrasyonlarında yükselmeye neden olabilir.

Rilpivirin kreatininin aktif transportla gerçekleşen renal tübüler sekresyonunu inhibe eder. Aynı mekanizma üzerinden metformine maruziyet artabilir. Rilpivirin ve metformin birlikte kullanılacaksa tedaviye başlamadan önce ve tedaviyi keserken hastalar dikkatle monitorize edilmelidir.

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

#### ***Etkileşim tablosu***

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 “CI” şeklinde gösterilmiştir).

<b>Tablo 1: DİĞER İLAÇLARLA KULLANIMDA ETKİLEŞİMLER VE DOZ ÖNERİLERİ</b>		
<b>Terapötik alanlarına göre ilaçlar</b>	<b>Etkileşim Geometrik ortalama değışiklik (%)</b>	<b>Birlikte uygulama için öneriler</b>
<b>ANTI-ENFEKTİFLER</b>		
<b>Antiretroviraller</b>		
<i>NRTI/N[<i>t</i>]RTI ilaçlar</i>		
Didanosin*# 400 mg günde tek doz	didanosin AUC ↑ %12 didanosin C <sub>min</sub> UD didanosin C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur. Didanosin, EDURANT alınmasından en az iki saat önce ya da dört saat sonra alınmalıdır.
Tenofovir disoproksil fumarat*# 300 mg günde tek doz	tenofovir AUC ↑ %23 tenofovir C <sub>min</sub> ↑ %24 tenofovir C <sub>max</sub> ↑ %19 rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C <sub>min</sub> ↔ rilpivirin C <sub>max</sub> ↔	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>NNRTI'ler</i>		
NNRTI'ler (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Çalışılmamıştır.	Diğer NNRTI'lerin EDURANT ile birlikte uygulanması önerilmez.
<i>PI'ler – düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan</i>		
Darunavir/ritonavir*# 800/100 mg günde tek doz	darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ %11 darunavir C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↑ %130 rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ %178 rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ %79 (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 AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↓ %11 lopinavir C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↑ %52 rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ %74 rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ %29 (CYP3A enzim inhibisyonu)	
Diğer etkisini arttıran PI'ler (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Çalışılmamıştır.	
<i>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>İntegraz Zincir Transfer İnhibitörleri</i>		
Raltegravir	raltegravir AUC ↑ 9% raltegravir C <sub>min</sub> ↑ 27% raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 10%	Klinikle ilişkili ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez. Doz ayarlamasına gerek yoktur

	rilpivirine AUC ↔ rilpivirine C <sub>min</sub> ↔ rilpivirine C <sub>max</sub> ↔	
<b>Diğer Antiviral Ajanlar</b>		
Ribavirin	Çalışılmamıştır.	Klinikle ilişkili ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez. Doz ayarlamasına gerek yoktur.
Telaprevir* 750 mg every 8 hours	telaprevir AUC ↓ 5% telaprevir C <sub>min</sub> ↓ 11% telaprevir C <sub>max</sub> ↓ 3% rilpivirine AUC ↑ 78% rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 93% rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 49%	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
<b>DİĞER AJANLAR</b>		
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>		
Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin	Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşmeler beklenir. (CYP3A enzim induksiyonu)	Birlikte uygulama terapötik etkisinde azalmaya yol açabileceğinden, EDURANT bu antikonvülsan ilaçlarla kombine olarak kullanılmamalıdır.
<b>AZOL GURUBU ANTİFUNGAL AJANLAR</b>		
Ketokonazol*## 400 mg günde tek doz	ketokonazol AUC ↓ %24 ketokonazol C <sub>min</sub> ↓ %66 ketokonazol C <sub>max</sub> ↔ (çalışmada rilpivirin yüksek dozuna bağlı CYP3A enzim induksiyonu) rilpivirin AUC ↑ %49 rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ %76 rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ %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 uygulanımı rilpivirin plazma konsantrasyonlarında bir artışa yol açabilir). (CYP3A enzim inhibisyonu)	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
<b>ANTİMİKOBAKTERİYELLER</b>		
Rifabutin*## 300 mg günde tek doz	rifabutin AUC ↔ rifabutin C <sub>min</sub> ↔ rifabutin C <sub>max</sub> ↔ 25-O-desasetil-rifabutin AUC ↔ 25-O-desasetil -rifabutin C <sub>min</sub> ↔ 25-O-desasetil -rifabutin C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↓ %46 rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ %49 rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ %35 (CYP3A enzim induksiyonu)	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkinliğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT rifabutinle kombine olarak kullanılmamalıdır.
Rifampisin*## 600 mg günde tek doz	rifampisin AUC ↔ rifampisin C <sub>min</sub> UD rifampisin C <sub>max</sub> ↔ 25-desasetil- rifampisin AUC ↓ %9 25- desasetil - rifampisin C <sub>min</sub> UD 25- desasetil - rifampisin C <sub>max</sub> ↔ rilpivirin AUC ↓ %80 rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ %89 rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ %69 (CYP3A enzim induksiyonu)	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkinliğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT rifampisin ile kombine olarak kullanılmamalıdır.
Rifapentin	Çalışılmamıştır.Rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (CYP3A enzim induksiyonu)	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkinliğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT rifapentinle kombine olarak kullanılmamalıdır.

<b>MAKROLİD ANTİBİYOTİKLER</b>		
Klaritromisin Eritromisin Troleandomisin	Çalışılmamıştır. Rilpivirin maruziyetinde artış beklenir. (CYP3A enzim inhibisyonu)	Mümkünse azitromisin gibi alternatiflerin kullanılması düşünülmelidir.
<b>GLUKOKORTİKÖİDLER</b>		
Deksametazon (sistemik, Tek doz kullanım hariç)	Çalışılmamıştır. Rilpivirin plazma konsantrasyonlarında doza bağımlı azalmalar beklenir. (CYP3A enzim indüksiyonu)	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkinliğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT sistemik deksametazonla (tek doz hariç) kombine olarak kullanılmamalıdır. Özellikle uzun süreli kullanımda alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.
<b>PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Omeprazol*# 20 mg günde tek doz	omeprazol AUC ↓ %14 omeprazol Cmin UD omeprazol Cmax ↓ %14 rilpivirin AUC ↓ %40 rilpivirin Cmin ↓ %33 rilpivirin Cmax ↓ %40 (Mide pH'sının artışına bağlı azalmış absorpsiyon)	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkinliğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT proton pompası inhibitörleriyle kombine olarak kullanılmamalıdır.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Çalışılmamıştır. Rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (Mide pH'sının artışına bağlı azalmış absorpsiyon)	
<b>H2-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ</b>		
Famotidin*# Rilpivirin alınmasından 12 saat önce alınan tek doz 40 mg	rilpivirin AUC ↓ %9 rilpivirin Cmin UD rilpivirin Cmax ↔	EDURANT ile H2-reseptör antagonistleri özel dikkatle birarada kullanılabilir. Kombinasyon için yalnızca günde tek dozda kullanılan H2-reseptör antagonistleri seçilmelidir. H2-reseptör antagonistlerinin EDURANT alınmasından 12 saat önce ya da alındıktan 4 saat sonra kullanılacağı katı bir doz şeması kullanılabilir.
Famotidin*# Rilpivirin alınmasından 2 saat önce alınan tek doz 40 mg	rilpivirin AUC ↓ %76 rilpivirin Cmin UD rilpivirin Cmax ↓ %85 (Mide pH'sının artışına bağlı azalmış absorpsiyon)	
Famotidin*# Rilpivirin alınmasından 4 saat önce alınan tek doz 40 mg	rilpivirin AUC ↑ %13 rilpivirin Cmin UD rilpivirin Cmax ↑ %21	
Simetidin Nizatidin Ranitidin	Çalışılmamıştır. (Mide pH'sının artışına bağlı azalmış absorpsiyon)	
<b>ANTASİTLER</b>		
Antasitler (örn., alüminyum ya da magnezyum karbonat, kalsiyum karbonat)	Çalışılmamıştır. Rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (Mide pH'sının artışına bağlı azalmış absorpsiyon)	EDURANT ile antasitler özel dikkatle birarada kullanılabilir. Antasitler EDURANT alınmasından en az 2 saat önce ya da alındıktan 4 saat sonra kullanılabilir.
<b>NARKOTİK ANALJEZİKLER</b>		
Metadon* 60-100 mg günde tek doz, Bireyselleştirilmiş doz	R(-) metadon AUC ↓ %16 R(-) metadon Cmin ↓ %22 R(-) metadon Cmax ↓ %14 rilpivirin AUC ↔* rilpivirin Cmin ↔* rilpivirin Cmax ↔* * geriye dönük kontrollerine dayanmaktadır	Metadonu EDURANT ile birlikte uygulamaya başlarken dozun ayarlanmasına gerek yoktur. Ancak bazı hastalarda idame tedavisinde metadonun dozunun ayarlanması gerekebileceğinden klinik monitorizasyon önerilir.
<b>ANTIARİTMİKLER</b>		
Digoksin	Çalışılmamıştır. Digoksinin plazma	Digoksin düzeylerinin monitorizasyonu



	konsantrasyonlarında artışlar oluşabilir. (intestinal P-gp inhibisyonu)	önerilir.
<b>ANTİKOAGÜLANLAR</b>		
Dabigatran	Çalışılmamıştır. Dabigatranın plazma konsantrasyonlarında artışlar oluşabilir. (intestinal P-gp inhibisyonu)	EDURANT ile dabigatran kombinasyonu dikkatli kullanılmalıdır.
<b>ANTİDİYABETİKLER</b>		
Metformin	Çalışılmamıştır. Rilpivirinin metformin maruziyetinde artışa yol açabilme olasılığı bulunmaktadır. (metforminin aktif renal sekresyonunun inhibisyonu)	Birlikte tedaviye başlarken ve sonlandırırken hastaların dikkatle izlenmesi önerilir.
<b>BİTKİSEL ÜRÜNLER</b>		
Sarı kantaron (St John's wort; <i>Hypericum perforatum</i> )	Çalışılmamıştır. Rilpivirinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı azalmalar beklenir. (CYP3A enzim induksiyonu)	Birlikte uygulama EDURANT'ın terapötik etkinliğinde azalmaya neden olabileceğinden, EDURANT sarı kantaron içeren bitkisel ürünlerle inhibitörleriyle kombine olarak kullanılmamalıdır.
<b>ANALJEZİKLER</b>		
Parasetamol*# 500 mg tek doz	parasetamol AUC ↔ parasetamol Cmin UD parasetamol Cmax ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin Cmin ↑ %26 rilpivirin Cmax ↔	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
<b>ORAL KONTRASEPTİFLER</b>		
Etinilestradiol* 0.035 mg günde tek doz Noretindron* 1 mg günde tek doz	etinilestradiol AUC ↔ etinilestradiol Cmin ↔ etinilestradiol Cmax ↑ %17 noretindron AUC ↔ noretindron Cmin ↔ noretindron Cmax ↔ rilpivirin AUC ↔* rilpivirin Cmin ↔* rilpivirin Cmax ↔* * geriye dönük kontrollerine dayanmaktadır	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
<b>HMG CO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Atorvastatin*# 40 mg günde tek doz	atorvastatin AUC ↔ atorvastatin Cmin ↓ %15 atorvastatin Cmax ↑ %35 rilpivirin AUC ↔ rilpivirin Cmin ↔ rilpivirin Cmax ↓ %9	Doz ayarlamasına gerek yoktur.
<b>FOSFODİESTERAZ TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Sildenafil*# 50 mg tek doz	sildenafil AUC ↔ sildenafil Cmin UD sildenafil Cmax ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin Cmin ↔ rilpivirin Cmax ↔	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.

## 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.

## **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 çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun kontrasepsiyon yöntemlerini kullanması önerilir.

EDURANT'ın oral yolla alınan doğum kontrol ilaçlarıyla eşzamanlı kullanımının etkisini araştıran bir çalışma, EDURANT'ın oral kontraseptiflerin etkinliğinde 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 uygun ve kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi görülmemiştir ve plasenta geçişi sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.3). Gebe kadınlarda plasentadan EDURANT geçişi olup olmadığı bilinmemektedir. Rilpivirin sıçan ve tavşanlarda teratojen etkilere neden olmaz.

EDURANT gebelik döneminde sadece çok gerekliyse kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Rilpivirinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. EDURANT sıçanlarda sütle salgılanır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde HIV bulaşma potansiyeli ve ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle EDURANT alan anneler bebeklerini emzirmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

### **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'ın araç ya da makine kullanma yeteneği üzerinde etkisini araştıran bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. 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

Güvenlilik, faz-III kontrollü çalışmalar olan EDURANT-C209 (ECHO) ve EDURANT-C215 (THRIVE) çalışmalarında yer alan hiç antiretroviral tedavi görmemiş HIV-1 enfeksiyonlu toplam 1386 hastanın EDURANT (günde tek doz 25 mg) uygulanmış 686'sından elde edilen toplu verilere dayanılarak değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Median maruziyet süresi EDURANT kolundaki ve efavirenz kolundaki hastalarda sırasıyla 104.3 ve 104.1 hafta idi. En çok advers ilaç reaksiyonu tedavinin ilk 48 haftası içerisinde meydana gelmiştir.

##### Advers etkilerin tablolaştırılmış özeti

EDURANT ile tedavi edilen erişkin hastalarda raporlanan klinik advers ilaç reaksiyonları tablo 2'de özetlenmiştir. Tedavi sırasında ortaya çıkan laboratuvar anormalliklerinden advers ilaç reaksiyonu olarak değerlendirilenleri (3. veya 4. derece) tablo 2 altındaki paragrafta verilmiştir. Advers ilaç reaksiyonları sistem organ klasifikasyonu ve görülme sıklığına göre sıralanmıştır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ile  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ile  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklıkta yer alan advers ilaç reaksiyonları, en sık görüleni en üstte olacak şekilde sıralanmıştır.

<b>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</b>		
<b>Sistem Organ Klasifikasyonu (SOC)</b>	<b>Sıklık kategorisi</b>	<b>Advers İlaç Reaksiyonları (EDURANT + BR)</b>
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Yaygın	Lökosit sayısında azalma# Hemoglobin düzeyinde azalma# Trombosit sayısında azalma#
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	İmmün reaktivasyon sendromu#
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	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 ağrısı Baş dönmesi / sersemlik hali
	Yaygın	Uykuya meyil

Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı Pankreatik amilaz düzeylerinde artış#
	Yaygın	Karın ağrısı* Bulantı Lipaz düzeylerinde artış# Karında rahatsızlık hissi Ağızda kuruma
Hepato-bilier 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

\* 96 analizin Faz-III kontrollü çalışmaları olan ECHO ve THRIVE çalışmalarında, en sık ( $\geq$  %2) bildirilen orta şiddetteki advers ilaç reaksiyonları depresyon (%4.1), uykusuzluk (%3.5), baş ağrısı (%3.5), abdominal ağrı(%2.0) ve döküntü (%2.3) olmuştur.

# ECHO ve THRIVE çalışmalarında, EDURANT tedavisi alan hastalarda ortaya çıkan tedaviyle ilişkili 96 hafta boyunca elde edilen laboratuvar anormalliklerinden (evre 3 ya da 4 şiddetteki) advers ilaç reaksiyonu olarak değerlendirilenleri arasında pankreatik amilaz düzeylerinde yükselme (%3.8), AST düzeylerinde artış (%2.3), ALT düzeylerinde artış (%1.6), lökosit sayısında azalma (%1.2), LDL kolesterol düzeylerinde artış (açlık değerleri, %1.5), bilirubin düzeylerinde artış (%0.7), lipaz düzeylerinde artış (%0.9), trigliserid düzeylerinde artış (açlık değerleri, %0.6), hemoglobin düzeylerinde azalma (%0.1), platelet düzeylerinde azalma(%0.1) trombosit sayısında azalma (%0.1) ve total kolesterol düzeylerinde artma (%0.1) bulunmaktadır.

48 ile 96 hafta arasında sürdürülen Faz III ECHO ve THRIVE çalışmalarında ve 240 hafta boyunca süren Faz IIB çalışmasında TMC278-C204'in erişkin hastalarda yeni herhangi bir advers ilaç reaksiyonu belirtilmemiştir.

#### *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.

Havuzlanmış Faz III ECHO ve THRIVE çalışmalarında serum kreatinin düzeylerindeki artış, EDURANT tedavisi ile 96 hafta sonrasında minimal düzeyde meydana gelmiştir. Bu artışın çoğu tedavinin ilk dört haftasında ortaya çıkarak ortalama 0.1 mg/dl'lik bir değişiklik (değişiklik aralığı: -0.3 mg/dl ila 0.6 mg/dl arası) gözlenmiştir. Çalışmada yer alan hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olanlarda görülen serum kreatinin yükselmeleri, böbrek işlevleri normal olanlarla benzerdi. Değişiklikler glomerül filtrasyon hızında bir değişikliği yansıtmadığından ve deneklerden hiçbiri serum kreatinin düzeylerindeki yükselmeye bağlı olarak tedaviyi terketmediğinden, bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değerlendirilmedi. Serum kreatinin düzeylerindeki yükselmeler, baz tedavi olarak N(t)RTI alanlarda görülenlerle karşılaştırılabilir.

Havuzlanmış Faz III ECHO ve THRIVE çalışmalarında, 96. Haftada, EDURANT kolunda meydana gelen bazal kortizol değişikliği başlangıçtaki değerlere göre -19.1 (-30.87;-7.39)nmol/l iken,efavirenz kolunda +0.1 (-12.63;12.80)nmol/l'dir. 96.haftada meydana gelen ACTH uyarılmış kortizol seviyelerindeki ortalama değişiklik EDURANT grubunda (18,4  $\pm$  8,36 nmol / l) efavirenz grubuna (+54,1  $\pm$  7,24 nmol / l) göre daha azdır. 96. haftada bazal ve ACTH-uyarılmış kortizol ortalama değerleri, normal sınırlarda idi. Adrenal güvenlik parametrelerindeki

bu değişiklikler klinik olarak anlamlı değildi. Yetişkinlerde adrenal veya gonadal disfonksiyon semptomları veya klinik bulgu yoktu.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Lipodistrofi

HIV ile enfekte olan hastalarda kombine antiretroviral tedavi (KART), aralarında periferik ve fasiyal subkütan yağ dokusu kaybı, intraabdominal ve viseral yağ dokusu artışı, göğüs hipertrofisi, ve dorsoservikal yağ dokusunda kalınlaşma (bufalo hörgücü) gibi belirtilerin de bulunduğu vücut yağ dağılımındaki değişikliklerle (lipodistrofi) ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün reaktivasyon sendromu

KART başlangıcında, ciddi immün yetmezliği olan HIV hastalarında sessiz ya da rezidüel oportünistik enfeksiyonlara enflamatuvar bir yanıt oluşabilmektedir (immün reaktivasyon sendromu) (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

EDURANT'ın 18 yaş altı çocuklardaki güvenlilik ve etkinliği 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.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

EDURANT'ın doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. İnsanlarda EDURANT'ın doz aşımıyla ilgili deneyim kısıtlıdır. EDURANT ile doz aşımının tedavisi, hayati belirtilerin yanında elektrokardiyografilerde QT aralığının gözlenmesi ve hastanın klinik durumunun izlenmesi dahil genel destekleyici önlemleri içerir. Aktif kömür uygulaması absorbe olmamış etkin maddenin uzaklaştırılmasında yardımcı olabilir. 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, NNRTI (non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü)

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-kompeteitif inhibisyonu üzerinden gerçekleşir. Rilpivirin insandaki hücresel DNA polimerazları olan  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ 'yı inhibe etmez.

*In vitro* antiviral etki

Rilpivirin akut olarak enfekte T-hücre dizilerinde, vahşi (wild) tipteki HIV-1'in laboratuvar suşlarına karşı HIV-1/IIIB için ortanca EC<sub>50</sub> değerleri 0.73 nM (0.27 ng/ml) olacak şekilde etki gösterir. Rilpivirinin HIV-2'ye karşı ortanca EC<sub>50</sub> 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 subgrupları) primer izolat paneline karşı EC<sub>50</sub> değerleri 0.07 ila 1.01 nM (0.003 - 0.37 ng/ml) arasında değişmek üzere ve Grup O primer izolat paneline karşı EC<sub>50</sub> değerleri 2.88 ila 8.45 nM (1.06 – 3.10 ng/ml) arasında değişmek üzere antiviral etkinliği bulunmaktadır.

Direnç

Hücre kültüründe

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

HIV-1 vahşi (wild) tipteki rekombinant klinik izolatlarının geniş bir paneline karşı duyarlılık analizine dayanılarak rilpivirin için biyolojik sınır değeri olarak EC<sub>50</sub> değerinde kat çarpanı değişkeni (FC) 3.7 şeklinde belirlenmiştir.

Daha önceden tedavi görmemiş hastalar

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, 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 odaklı NNRTI mutant virüs

Aralarında en yaygın bulunanları K103N ve Y181C'in 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 etkinlik 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 ( $FC \leq BCO$ ).

#### 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.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

##### Daha önceden tedavi görmemiş HIV-1 enfekte hastalar

EDURANT'ın etkinliğiyle ilgili kanıt randomize, çift-kör, aktif kontrollü 2 faz III çalışma olan TMC278-C209 (ECHO) ve TMC278-C215 (THRIVE) çalışmalarının 96'inci hafta analizlerine dayanmaktadır. Çalışmalar, yürütülmekte olan ek tedavi (BR) dışında tasarım olarak benzerdir. Çalışmaların 96'inci 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 etkinlikte olduğu görüldü.

ECHO ve THRIVE çalışmalarının toplu analizinde, EDURANT kolundaki ve efavirenz kolundaki hastaların demografik ve çalışma başlangıcındaki özellikleri benzer olacak şekilde dengelendi.

96. haftada yanıt oranı (doğrulanmış saptanamaz viral yük  $< 50$  HIV-1 RNA kopya/ml) EDURANT ve efavirenz kolu arasında karşılaştırılabilirdi. Virolojik başarısızlık insidansı 96. Haftada EDURANT kolunda efavirenz kolundan daha yüksektir; fakat virolojik başarısızlıkların çoğu tedavinin ilk 48 haftasında meydana gelmiştir. Advers etkilerden dolayı tedavinin bırakılması

efavirenz kolunda 96. haftada EDURANT kolundan daha fazladır. Bu tedavi bırakılmalarının çoğu tedavinin ilk 48 haftasında meydana gelmiştir.

<b>Tablo 3 : ECHO ve THRIVE Çalışmalarındaki Randomize Tedavilerin Virolojik Sonuçları (48'inci haftadaki toplu veriler; ITT-TLOVR*)</b>						
	<b>48 hafta analiz sonuçları</b>			<b>96 hafta analiz sonuçları</b>		
	<b>EDURANT + BR N=686</b>	<b>Efavirenz + BR N=682</b>	<b>Gözlenen farklılık (%95 CI)<sup>±</sup></b>	<b>EDURANT + BR N=686</b>	<b>Efavirenz + BR N=682</b>	<b>Gözlenen farklılık (%95 CI)<sup>±</sup></b>
Yanıt (< 50 HIV-1 RNA kopyası/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)
Yanıt yok						
Virolojik Başarısızlık <sup>†</sup>	%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
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	%2.0 (14/686)	%6.7 (46/682)	ND	%3.8 (26/682)	%7.6 (52/682)	ND
AE dışı bir nedenle tedavinin bırakılması <sup>¶</sup>	%4.5 (31/686)	%5.7 (39/682)	ND	%7.0 (48/682)	%8.1 (55/682)	ND
<b>Alt kategorilere göre yanıt</b>						
<b>Birlikte uygulanan NRTI'ya göre</b>						
Tenofovir/emtrisitabin	%83.5 (459/550)	%82.4 (450/546)	1.0 (-3.4; 5.5)	%76.9 (423/550)	%77.3 (422/546)	%-0.4 (-5.4;4.6)
Zidovudin/lamivudin	%87.1 (88/101)	%80.6 (83/103)	6.5 (-3.6; 16.7)	%81.2 (82/101)	%76.7 (79/103)	%4.5 (-6.8;15.7)
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)
<b>Başlangıçtaki viral yüke göre (kopya/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>Başlangıçtaki CD4 sayısına göre (hücre/µl)</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)
-------	---------------------	---------------------	-------------------------	--------------------	--------------------	--------------------

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'inci haftaya kadar korunduğu denekler.

# Yanıt oranlarında öngörülen farklılık (%95 CI): % 1.6 (-%2.2; %5.3); sapıtıcı faktörler ve çalışma dâhil lojistik regresyon modeline göre p-değeri < 0.0001 (%12 marjda daha aşağıda olmama).

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

EDURANT tedavisiyle başarısız kalınan ve EDURANT'a direnç gelişen hastalarda, genellikle diğer onaylanmış NNRTI'lerine de (etravirin, efavirenz, nevirapin) çapraz direnç görülmüştür.

TMC278-C204 çalışmasına, antiretroviral tedavi görmemiş ve plazma HIV-1 RNA düzeyi ≥ 5000 kopya/ml olan, daha önce bir N(t)RTI ya da proteaz inhibitörü ile 2 hafta ya da daha az tedavi görmüş olan ve daha önceden NNRTI kullanımı olmayan ve N(t)RTI ilaçlara duyarlılık açısından araştırılarak spesifik NNRTI RAM'leri olmadığı tespit edilmiş olan HIV-1 enfekte 368 erişkin hasta alınmıştır.

Çalışmanın 96'ncı haftasında < 50 HIV-1 RNA kopya/ml olan hastaların oranı EDURANT 25 mg alanlarda (N=93) %76 iken efavirenz alanlarda %71 olarak bulunmuştur. CD4+ sayısı başlangıç düzeylerinden ortalama olarak EDURANT 25 mg alanlarda  $146 \times 10^6$  hücre/l yükselmişken, bu yükselme efavirenz alanlarda  $160 \times 10^6$  hücre/l olarak bulunmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

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

### 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 kalorik bir yemekle (533 kcal) ya da yüksek yağlı kalorik 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 etkinliğinde azalmaya yol açacak şekilde 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 <sup>14</sup>C-rilpivirin dozundan sonra, uygulanan <sup>14</sup>C-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'den azı).

### Hastalardaki karakteristik özellikler

#### Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda rilpivirinin farmakokinetik özellikleri hakkındaki araştırmalar devam etmektedir. Yetersiz veri nedeniyle 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, rilpivirin maruziyet açısından 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, bağlı olmayan rilpivirin maruziyetinin anlamlı düzeylerde artmış olduğu gözardı 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 açısından 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).

### **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 embryo ya da fetus toksisitesi veya üreme fonksiyonunda herhangi bir etki gösterilmemiştir. Rilpivirin sıçan ve tavşanlarda teratojenik etkilere neden olmamıştır. Embriyonal/fetal Advers Etkilerin Gözlenmediği Düzeyler (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, rilpivirin sistemik maruziyet (EAA'na 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

Kroskarmelloz sodyum

Povidon K30

Polisorbat 20

Silikafiy mikrokristalize selüloz

Magnezyum stearat

#### Tablet kaplaması

Laktoz monohidrat

Hipromelloz 2910 6 mPa.s

Titanyum dioksit E171

Makrogol 3000

Triasetin

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yeterli veri yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 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 & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.,  
Kavacık Mah. Ertürk Sk.Keçeli Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul  
Tel: 0.216. 538 20 00  
Faks: 0.216. 538 24 99

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

136/33

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 09.07.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**