

## เอกสารกำกับยาภาษาไทยสำหรับแพทย์

### เอ็ดดูแรนท์®

#### 1. ชื่อผลิตภัณฑ์

##### 1.1 ชื่อยา

เอ็ดดูแรนท์®

##### 1.2 ความแรง

ริลพิเวรีน ขนาด 25 มิลลิกรัม

สารปรุงแต่งยา ยาเม็ดแต่ละเม็ดประกอบด้วย แลคโตส โมโนไฮเดรต 56 มิลลิกรัม

สำหรับสารปรุงแต่งยา ดูหัวข้อ 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

##### 1.3 รูปแบบยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

#### 2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มแต่ละเม็ดประกอบด้วย ริลพิเวรีน ไฮโดรคลอไรด์ เทียบเท่ากับ ริลพิเวรีน 25 มิลลิกรัม

#### 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มกลมมนทั้งสองด้านสีขาวถึงสีออกขาว เส้นผ่านศูนย์กลาง 6.4 มิลลิเมตร ด้านหนึ่งมีการปั๊มจมตัวอักษร "TMC" อีกด้านหนึ่งมีตัวเลข "25"

#### 4. คุณสมบัติทางคลินิก

##### 4.1 ข้อบ่งใช้

เอ็ดดูแรนท์ใช้ร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสชนิดอื่น ๆ สำหรับรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ชนิดที่ 1 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1) ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปี ขึ้นไป และมีน้ำหนักอย่างน้อย 35 กิโลกรัม ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน และมีปริมาณอาร์เอ็นเอของเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1 RNA) ในพลาสมาต่ำกว่าหรือเท่ากับ 100,000 ชุด ต่อมิลลิลิตร เมื่อเริ่มการรักษา

##### ข้อจำกัดในการใช้:

ผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ที่มี HIV-1 RNA มากกว่า 100,000 ชุด ต่อมิลลิลิตร เมื่อเริ่มการรักษาพบภาวะล้มเหลวทางไวรัส (HIV-1 RNA  $\geq$  50 ชุด ต่อมิลลิลิตร) เป็นจำนวนมากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ที่มี HIV-1 RNA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100,000 ชุด ต่อมิลลิลิตร (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ - การศึกษาทางคลินิก)

## 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ต้องให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยาต้านรีโทรไวรัสชนิดอื่น ๆ เสมอ

### ขนาดยา

#### ผู้ใหญ่

ขนาดที่แนะนำของเอ็ดดูแรนท์ คือ รับประทานยาเม็ดขนาด 25 มิลลิกรัม 1 เม็ด วันละครั้ง โดยรับประทานพร้อมอาหาร (ดูหัวข้อ 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา – 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

#### เด็ก (อายุตั้งแต่ 12 ถึง 17 ปี และมีน้ำหนักอย่างน้อย 35 กิโลกรัม)

ขนาดที่แนะนำของเอ็ดดูแรนท์ คือ รับประทานยาเม็ดขนาด 25 มิลลิกรัม 1 เม็ด วันละครั้ง โดยรับประทานพร้อมอาหาร

#### การปรับขนาดยาเมื่อให้ร่วมกับยา rifabutin

สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาเอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยา rifabutin ควรเพิ่มขนาดยาของเอ็ดดูแรนท์เป็น 50 มิลลิกรัม (ยาเม็ด เม็ดละ 25 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด) วันละครั้ง รับประทานพร้อมอาหาร เมื่อหยุดการใช้ยาร่วมกับยา rifabutin ควรลดขนาดยาของเอ็ดดูแรนท์เป็น 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง รับประทานพร้อมอาหาร (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ)

#### การลิมรับประทานยา

หากผู้ป่วยลิมรับประทานเอ็ดดูแรนท์ภายใน 12 ชั่วโมงของเวลาที่รับประทานปกติ ผู้ป่วยควรรับประทานเอ็ดดูแรนท์พร้อมอาหารทันทีที่ทำได้ และรับประทานยามื้อถัดไปตามตารางเวลาปกติ หากผู้ป่วยลิมรับประทานยานานกว่า 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยไม่ควรรับประทานยามื้อที่ลิมนี้ แต่ให้รับประทานยามื้อต่อไปตามตารางเวลาปกติ ยกเว้นจะได้รับคำแนะนำเป็นอย่างอื่นจากแพทย์

#### ประชากรกลุ่มพิเศษ

##### เด็ก (อายุน้อยกว่า 12 ปี)

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของเอ็ดดูแรนท์ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) ไม่แนะนำให้รักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี

##### ผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไป)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

##### ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของเอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

##### ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของเอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องแบบเล็กน้อยหรือปานกลาง (Child-Pugh score A หรือ B) ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้เอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องแบบรุนแรง (Child-Pugh score C) (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

#### ระยะตั้งครรรภ์และระยะหลังคลอด

ขนาดที่แนะนำของเอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยตั้งครรภ์คือ รับประทานยาเม็ดขนาด 25 มิลลิกรัม 1 เม็ด วันละครั้ง โดยรับประทานพร้อมอาหาร พบการลดลงของระดับยาริลพิไวรีนขณะตั้งครรภ์ ดังนั้นควรมีการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) อย่างใกล้ชิด (ดูหัวข้อ 4.6 *การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร และ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - ประชากรกลุ่มพิเศษ - ระยะตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด*)

## การบริหารยา

### เอ็ดดูแรนท์ ยาเม็ดขนาด 25 มิลลิกรัม

ขนาดที่แนะนำของเอ็ดดูแรนท์ คือ รับประทานยาเม็ดขนาด 25 มิลลิกรัม 1 เม็ด วันละครั้ง โดยรับประทานพร้อมอาหาร

## 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อตัวยาริลพิไวรีนหรือสารปรุงแต่งยาชนิดอื่น ๆ

ห้ามใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยาในรายการต่อไปนี้ เนื่องจากจะทำให้ความเข้มข้นของริลพิไวรีนในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากเป็นตัวเหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP3A หรือเพิ่มค่าพีเอช (pH) ของกระเพาะอาหาร) ซึ่งอาจส่งผลให้สูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาของเอ็ดดูแรนท์ได้ (ดูหัวข้อ 4.5 *อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ*)

- กลุ่มยาด้านชัก (anticonvulsants) ได้แก่ carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin
- กลุ่มยาด้านไมโคแบคทีเรีย (antimycobacterials) ได้แก่ rifampicin, rifapentine
- กลุ่มยายับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารชนิด proton pump inhibitors เช่น omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole
- systemic dexamethasone ซึ่งเป็นยากลุ่ม glucocorticoid ยกเว้นใช้สำหรับรักษาเพียงครั้งเดียว (single dose)
- สมุนไพรเซนต์จอห์นเวิร์ต (St John's wort (*Hypericum perforatum*))

## 4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

### การแพร่เชื้อเอชไอวี

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำว่าการรักษาด้วยยาด้านรีโทรไวรัสในปัจจุบันไม่ได้ทำให้หายขาดจากการติดเชื้อเอชไอวี ควรปฏิบัติตามข้อควรระวังที่เหมาะสมต่อไปเพื่อป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวี

### ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (Virological failure) และการเกิดการดื้อยา

ในการวิเคราะห์ข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ตลอด 96 สัปดาห์ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) ในรูปของ HIV-1 RNA มากกว่า 100000 ชุด ต่อมิลลิลิตร จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic

failure) มากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) ในรูปของ HIV-1 RNA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100000 ชุดต่อมิลลิลิตร โดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) สูงกว่าในช่วง 48 สัปดาห์แรกของการศึกษาวิจัยเหล่านี้ ในขณะที่พบอัตราการเกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่ำที่คล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มการรักษาตั้งแต่สัปดาห์ที่ 48 ถึงสัปดาห์ที่ 96 (ดูหัวข้อ 5.1 *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*) ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) ในรูปของ HIV-1 RNA มากกว่า 100000 ชุด ต่อมิลลิลิตร และมีภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) จะมีอัตราการดื้อยาที่เกิดจากการรักษาต่อยาต้านไวรัส NNRTI สูงขึ้น ผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์และมี virologic failure จะมีการดื้อยาที่เกี่ยวข้องกับ lamivudine/emtricitabine เป็นจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ขณะที่ได้รับ efavirenz (ดูหัวข้อ 5.1 *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*) ควรคำนึงถึงข้อมูลนี้เมื่อจะเริ่มการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์

ไม่พบข้อมูลใหม่ในผู้ป่วยเด็กอายุ 12 ถึง 17 ปีในการศึกษาวิจัย TMC278-C213

### ปฏิกริยากับยาอื่นๆ

ควรระมัดระวังการใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยาอื่นที่อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของรีลพิไวรีนในร่างกาย สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยา ดูหัวข้อ 4.5 *อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ*

### กลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune reconstitution inflammatory syndrome)

มีรายงานถึงการเกิดกลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (immune reconstitution inflammatory syndrome) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสหลายชนิดร่วมกัน (combination) รวมทั้งเอ็ดดูแรนท์ โดยในระหว่างช่วงต้นของการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสหลายชนิดร่วมกัน ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันอาจมีการตอบสนองด้านการอักเสบต่อโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่สงบแล้วหรือที่ยังหลงเหลืออยู่ (เช่น *Mycobacterium avium* complex, cytomegalovirus, ปลอดภัยจากเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* และวัณโรค) ซึ่งอาจมีความจำเป็นต้องได้รับการประเมินและรักษาเพิ่มเติม มีรายงานว่าเกิดความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันตัวเอง (autoimmune) เช่น โรคเกรฟส์ (Graves' disease) และโรคตับอักเสบเหตุภูมิคุ้มกันตัวเอง (autoimmune hepatitis) เมื่อมีกลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (immune reconstitution inflammatory syndrome) อย่างไรก็ตาม เวลาที่เริ่มเกิดความผิดปกตินั้นมีความหลากหลายมาก และอาจเกิดหลังจากเริ่มการรักษาแล้วหลายเดือน (ดูหัวข้อ 4.8 *อาการไม่พึงประสงค์*)

### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

#### ผลิตภัณฑ์ยาที่มีผลต่อปริมาณรีลพิไวรีนในร่างกาย

รีลพิไวรีนจะถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A เป็นหลัก และผลิตภัณฑ์ยาที่เกี่ยวข้องหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP3A จึงอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของรีลพิไวรีน (ดูหัวข้อ 5.2 *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*) การให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่นๆ ที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของรีลพิไวรีนในพลาสมาลดลง ซึ่งอาจทำให้ผลในการรักษาของเอ็ดดูแรนท์ EDURANT, CCDS Version 22 September 2023\_Admin and Translation Correction +Indication (USPI V.Oct 2022)

แรนทลดลงได้ การให้เอ็ดดูแรนทร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่นๆ ที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของริลพิไวรัสในพลาสมาเพิ่มขึ้น

การให้เอ็ดดูแรนทร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่นๆ ที่มีผลเพิ่มค่าพีเอช (pH) ในกระเพาะอาหารอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของริลพิไวรัสในพลาสมาลดลง ซึ่งอาจทำให้ผลในการรักษาของเอ็ดดูแรนทลดลงได้

### ผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับผลกระทบจากการใช้ ริลพิไวรัส

เอ็ดดูแรนทที่ขนาดที่ใช้ในการรักษาไม่น่าจะมีผลที่มีความเกี่ยวเนื่องทางคลินิกต่อปริมาณของผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่นๆ ในร่างกายที่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP

ปฏิกริยาระหว่างยากับผลิตภัณฑ์ยาด้านรีโทรไวรัสและผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ใช่ยาด้านรีโทรไวรัสบางชนิดทั้งที่มีข้อมูลยืนยันและตามทฤษฎี ได้แสดงในตารางที่ 1 และ 2 ด้านล่างตามลำดับ

### ตารางแสดงปฏิกริยาระหว่างยา

ปฏิกริยาระหว่างริลพิไวรัส กับผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่นๆ ที่ให้ร่วมกันได้แสดงในตารางด้านล่าง (เพิ่มขึ้นระบุเป็น "↑" ลดลงระบุเป็น "↓" ไม่เปลี่ยนแปลงระบุเป็น "↔" ไม่มีข้อมูลระบุเป็น "NA")

### ตารางที่ 1: อันตรกิริยาระหว่างยาของ rilpivirine เมื่อให้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาด้านรีโทรไวรัสและผลิตภัณฑ์ยาด้านไวรัสอื่น ๆ

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ร่วมกัน	ชื่อผลิตภัณฑ์ยาที่ประเมิน	ความเข้มข้นสูงสุด (C <sub>max</sub> )	พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)	ความเข้มข้นต่ำสุด (C <sub>min</sub> )
--------------------------	---------------------------------	---------------------------	---------------------------------------	----------------------	---------------------------------------

### ยากลุ่ม HIV NUCLEOSIDE หรือ NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS (NRTIs/N[t]RTIs)

Didanosine*#	400 มิลลิกรัม	didanosine	↔	↑ 12%	NA
	วันละครั้ง	rilpivirine	↔	↔	↔
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนทร่วมกับ didanosine ควรรับประทาน didanosine ขณะท้องว่างและอย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อน หรืออย่างน้อย 4 ชั่วโมงหลังจากที่รับประทานเอ็ดดูแรนท (ซึ่งควรรับประทานพร้อมอาหาร)					
Tenofovir disoproxil fumarate*#	300 มิลลิกรัม	tenofovir	↑ 19%	↑ 23%	↑ 24%
	วันละครั้ง	rilpivirine	↔	↔	↔
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนทร่วมกับ tenofovir disoproxil fumarate					

**ตารางที่ 1: อันตรกิริยาระหว่างยาของ rilpivirine เมื่อให้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาต้านรีโทรไวรัสและผลิตภัณฑ์ยาต้านไวรัสอื่น ๆ**

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ ร่วมกัน	ขนาดของ ผลิตภัณฑ์ยา ที่ให้ร่วมกัน	ชื่อ ผลิตภัณฑ์ ยาที่ประเมิน	ความ เข้มข้น สูงสุด (C <sub>max</sub> )	พื้นที่ใต้ กราฟ (AUC)	ความ เข้มข้น ต่ำสุด (C <sub>min</sub> )
ยาคัดอื่น ๆ ในกลุ่ม NRTIs (abacavir, emtricitabine, lamivudine, stavudine และ zidovudine)	เนื่องจากวิธีในการกำจัดยาริลพิไวรัส และยาคัดอื่น ๆ ในกลุ่ม NRTIs เหล่านี้มีความแตกต่างกัน จึงคาดว่าจะไม่มีปฏิสัมพันธ์ทางยาที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกเมื่อให้ผลิตภัณฑ์ยาเหล่านี้ร่วมกับเอ็ดดูแรนท์				

**ยากลุ่ม HIV NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS (NNRTIs)**

ยา NNRTIs (delavirdine, efavirenz, etravirine, nevirapine)	ไม่แนะนำให้ใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับยา NNRTIs				
--	---	--	--	--	--

**ยากลุ่ม HIV PROTEASE INHIBITORS (PIs) เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำ**

Darunavir/ritonavir*#	800/100 มิลลิกรัม วันละครั้ง	darunavir rilpivirine	↔ ↑ 79%	↔ ↑ 130%	↓ 11% ↑ 178%
การใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ darunavir/ritonavir อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาเพิ่มขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดเอ็ดดูแรนท์เมื่อให้ร่วมกับ darunavir/ritonavir					
Lopinavir/ritonavir (แคปซูลชนิดนิ่ม)*#	400/100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	lopinavir rilpivirine	↔ ↑ 29%	↔ ↑ 52%	↓ 11% ↑ 74%
การใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ lopinavir/ritonavir อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาสูงขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดเอ็ดดูแรนท์เมื่อให้ร่วมกับ lopinavir/ritonavir					
boosted PIs ชนิดอื่น ๆ (atazanavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	การใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ boosted PIs อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาสูงขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) คาดว่าเอ็ดดูแรนท์จะไม่มีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาของยาในกลุ่ม PIs ที่ให้ร่วมกัน				

**ยากลุ่ม HIV PROTEASE INHIBITORS (PIs) เมื่อไม่ได้ให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำ**

**ตารางที่ 1: อันตรกิริยาระหว่างยาของ rilpivirine เมื่อให้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาต้านรีโทรไวรัสและผลิตภัณฑ์ยาต้านไวรัสอื่น ๆ**

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ ร่วมกัน	ขนาดของ ผลิตภัณฑ์ยา ที่ให้ร่วมกัน	ชื่อ ผลิตภัณฑ์ ยาที่ประเมิน	ความ เข้มข้น สูงสุด (C <sub>max</sub> )	พื้นที่ใต้ กราฟ (AUC)	ความ เข้มข้น ต่ำสุด (C <sub>min</sub> )
Unboosted PIs (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	การใช้เอ็ดดูแรนทร่วมกับการใช้เอ็ดดูแรนทร่วมกับ unboosted PIs อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรีน ในพลาสมาสูงขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) คาดว่าเอ็ดดูแรนท จะไม่มีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาของยากลุ่ม PIs ที่ให้ร่วมกัน				

**ยากลุ่ม CCR5 ANTAGONISTS**

Maraviroc	คาดว่าจะไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีความเกี่ยวเนื่องทางคลินิกเมื่อให้เอ็ดดูแรนทร่วมกับ maraviroc				
-----------	--	--	--	--	--

**ยากลุ่ม HIV INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS**

Cabotegravir	30 มิลลิกรัม	cabotegravir	↔	↔	↔
Raltegravir*	วันละครั้ง	rilpivirine	↔	↔	↓ 8%
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนทร่วมกับ cabotegravir					
	400 มิลลิกรัม	raltegravir	↑ 10%	↑ 9%	↑ 27%
	วันละ 2 ครั้ง	rilpivirine	↔	↔	↔
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดู แรนทร่วมกับ raltegravir					

**ยาต้านไวรัสชนิดอื่น ๆ**

Ribavirin	คาดว่าจะไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีความเกี่ยวเนื่องทางคลินิกเมื่อให้เอ็ดดู แรนทร่วมกับ ribavirin				
Simeprevir*	150 มิลลิกรัม	simeprevir	↑ 10%	↔	↔
	วันละครั้ง	rilpivirine	↔	↔	↑ 25%
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาทั้งสองชนิดเมื่อให้เอ็ดดู แรนทร่วมกับ simeprevir					

\* ปฏิกริยาระหว่างเอ็ดดูแรนทกับยาอื่นได้รับการประเมินในช่วงที่ทำการศึกษากทางคลินิก ส่วนอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ทั้งหมดที่แสดงจะได้จากการ คาดการณ์

# การศึกษาเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยานี้ทำในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำของเอ็ดดูแรนทเพื่อเป็นการประเมินผลสูงสุดต่อยาอื่นที่ให้ร่วมกัน ค่าแนะนำการให้ยาสามารถใช้ได้กับขนาดที่แนะนำของเอ็ดดูแรนท คือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง

**ตารางที่ 2: ปฏิกริยาระหว่างยาของ ริลพิไวรีน เมื่อให้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส**

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ ร่วมกัน	ขนาดของ ผลิตภัณฑ์ยาที่ ให้ร่วมกัน	ชื่อ ผลิตภัณฑ์ยา ที่ประเมิน	ความ เข้มข้น สูงสุด (C <sub>max</sub> )	พื้นที่ใต้ กราฟ (AUC)	ความ เข้มข้น ต่ำสุด (C <sub>min</sub> )
<b>ยาต้านการเต้นของหัวใจชนิดจังหวะ</b>					
Digoxin*	0.5 มิลลิกรัมครั้งเดียว ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้เอ็ดดูแรนทร่วมกับ digoxin	digoxin	↔	↔	NA
<b>ยารักษาโรคเบาหวาน</b>					
Metformin*	850 มิลลิกรัมครั้งเดียว ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้เอ็ดดูแรนทร่วมกับ metformin	metformin	↔	↔	NA
<b>ยาด้านชัก</b>					
Carbamazepine	ไม่ควรใช้เอ็ดดูแรนทร่วมกับยาด้านชักเหล่านี้ เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจส่งผลให้ ความเข้มข้นของ ริลพิไวรีน ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากการ เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาของเอ็ดดู แรนทได้				
Oxcarbazepine					
Phenobarbital					
Phenytoin					
<b>ยาด้านเชื้อรากลุ่ม AZOLE</b>					
Ketoconazole*#	400 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง	ketoconazole ริลพิไวรีน	↔ ↑ 30%	↓ 24% ↑ 49%	↓ 66% ↑ 76%
Fluconazole	การใช้เอ็ดดูแรนทร่วมกับยาด้านเชื้อรากลุ่ม azole อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรีน ในพลาสมาสูงขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) ไม่จำเป็นต้อง ปรับขนาดยาเมื่อให้เอ็ดดูแรนทร่วมกับยาด้านเชื้อรากลุ่ม azole				
Itraconazole					
Posaconazole					
Voriconazole					
<b>ยาด้านไมโคแบคทีเรีย</b>					
Rifabutin*	300 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง†	rifabutin 25- <i>O</i> -desace tyl-rifabutin	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
	300 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง	ริลพิไวรีน (25 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง)	↓ 31%	↓ 42%	↓ 48%



**ตารางที่ 2: ปฏิกริยาระหว่างยาของ ริลพิไวรัส เมื่อให้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส**

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของผลิตภัณฑ์ยาให้ร่วมกัน	ชื่อผลิตภัณฑ์ยาที่ประเมิน	ความเข้มข้นสูงสุด (C <sub>max</sub> )	พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)	ความเข้มข้นต่ำสุด (C <sub>min</sub> )
	300 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ริลพิไวรัส (50 มิลลิกรัม วันละครั้ง)	↑ 43%	↑ 16%	↔

(เมื่อเปรียบเทียบกับ rilpivirine ขนาด 25 มิลลิกรัมวันละครั้ง เพียงอย่างเดียว)

การใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ rifabutin อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาของเอ็ดดูแรนท์ได้ ตลอดเวลาที่มีการให้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ rifabutin ควรเพิ่มขนาดยาเอ็ดดูแรนท์จาก 25 มิลลิกรัมวันละครั้งเป็น 50 มิลลิกรัมวันละครั้ง เมื่อหยุดการให้ rifabutin ร่วมด้วย ควรลดขนาดยาเอ็ดดูแรนท์เหลือ 25 มิลลิกรัมวันละครั้ง

Rifampicin*#	600 มิลลิกรัม วันละครั้ง	rifampicin	↔	↔	NA
		25-desacetyl	↔	↓ 9%	NA
		-			
		rifampicin			
		ริลพิไวรัส	↓ 69%	↓ 80%	↓ 89%

Rifapentine ไม่ควรใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ rifampicin หรือ rifapentine เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาของเอ็ดดูแรนท์ได้

**ยาปฏิชีวนะกลุ่ม MACROLIDE**

Clarithromycin	การใช้เอ็ดดูแรนท์ร่วมกับ clarithromycin หรือ erythromycin อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรัส ในพลาสมาสูงขึ้น (เนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A) หากเป็นไปได้ควรพิจารณาใช้ยาชนิดอื่น เช่น azithromycin
----------------	---

**ยากลุ่ม GLUCOCORTICOIDS**

**ตารางที่ 2: ปฏิกิริยาระหว่างยาของ ริลพิไวรีน เมื่อให้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส**

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ ร่วมกัน	ขนาดของ ผลิตภัณฑ์ยาที่ ให้ร่วมกัน	ชื่อ ผลิตภัณฑ์ยา ที่ประเมิน	ความ เข้มข้น สูงสุด (C <sub>max</sub> )	พื้นที่ใต้ กราฟ (AUC)	ความ เข้มข้น ต่ำสุด (C <sub>min</sub> )
Dexamethasone (systemic)	ไม่ควรใช้เม็ดดูแรมท์ร่วมกับ	systemic dexamethasone	เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจ	เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจ	เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจ
	ส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรีน	ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจาก	การเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาของเม็ด	ดูแรมท์ได้ ควรพิจารณาการรักษาด้วยยาชนิดอื่น โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องรักษาเป็น	ระยะเวลานาน
<b>ยากลุ่ม PROTON PUMP INHIBITORS</b>					
Omeprazole*#	20 มิลลิกรัม วัน ละครั้ง	omeprazole ริลพิไวรีน	↓ 14% ↓ 40%	↓ 14% ↓ 40%	NA ↓ 33%
Lansoprazole Rabeprazole Pantoprazole Esomeprazole	ไม่ควรใช้เม็ดดูแรมท์ร่วมกับยา	กลุ่ม proton pump inhibitors	เนื่องจากการให้ร่วมกัน	อาจส่งผลให้ความเข้มข้นของริลพิไวรีนในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจาก	ทำให้ pH ของกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิภาพในการรักษา
	ของเม็ดดูแรมท์ได้				
<b>ยากลุ่ม H<sub>2</sub>-RECEPTOR ANTAGONISTS</b>					
Famotidine*#	40 มิลลิกรัม ครั้ง เดียว โดยรับประทาน ก่อน ริลพิไวรีน 12 ชั่วโมง	ริลพิไวรีน	↔	↓ 9%	NA
	40 มิลลิกรัม ครั้ง เดียว โดยรับประทาน ก่อน ริลพิไวรีน 2 ชั่วโมง	ริลพิไวรีน	↓ 85%	↓ 76%	NA
	40 มิลลิกรัม ครั้ง เดียว โดยรับประทาน หลัง ริลพิไวรีน 4 ชั่วโมง	ริลพิไวรีน	↑ 21%	↑ 13%	NA

**ตารางที่ 2: ปฏิกิริยาระหว่างยาของ ริลพิไวรีน เมื่อให้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส**

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของผลิตภัณฑ์ยาให้ร่วมกัน	ชื่อผลิตภัณฑ์ยาที่ประเมิน	ความเข้มข้นสูงสุด (C <sub>max</sub> )	พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)	ความเข้มข้นต่ำสุด (C <sub>min</sub> )
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	ควรระมัดระวังการใช้เ็ด็ดดูแรนท์ร่วมกับยากลุ่ม H <sub>2</sub> -receptor antagonists เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรีน ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากทำให้ค่าพีเอช (pH) ของกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น) ควรให้ยากลุ่ม H <sub>2</sub> -receptor antagonists อย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อน หรืออย่างน้อย 4 ชั่วโมงหลังให้เ็ด็ดดูแรนท์เท่านั้น				
<b>ยาลดกรด</b>					
ยาลดกรด (เช่น aluminium หรือ magnesium hydroxide calcium carbonate)	ควรระมัดระวังการใช้เ็ด็ดดูแรนท์ร่วมกับยาลดกรด เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของ ริลพิไวรีน ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากทำให้ค่าพีเอช (pH) ของกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น) ควรให้ยาลดกรดอย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อน หรืออย่างน้อย 4 ชั่วโมงหลังให้เ็ด็ดดูแรนท์เท่านั้น				
<b>ยาบรรเทาอาการปวดชนิดเสพติด</b>					
Methadone*	60-100 มิลลิกรัม ต่อวัน โดยให้ขนาดยาแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย	R(-) methadone S(+) methadone	↓ 14% ↓ 13%	↓ 16% ↓ 16%	↓ 22% ↓ 21%
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อเริ่มให้ methadone ร่วมกับเ็ด็ดดูแรนท์ อย่างไรก็ตาม ควรมีการตรวจติดตามทางคลินิก เนื่องจากการให้ methadone อย่างต่อเนื่องอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยบางราย					
<b>ผลิตภัณฑ์สมุนไพร</b>					
เซนต์จอห์นเวิร์ต (St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> ))	ไม่ควรใช้เ็ด็ดดูแรนท์ร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่มีเซนต์จอห์นเวิร์ต ( <i>St John's wort</i> ) ( <i>Hypericum perforatum</i> ) เป็นส่วนประกอบ เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจส่งผลให้ความเข้มข้นของริลพิไวรีนในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (เนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A) ซึ่งอาจทำให้สูญเสียประสิทธิภาพในการรักษาของเ็ด็ดดูแรนท์ได้				
<b>ยาบรรเทาอาการปวด</b>					
Acetaminophen*# (paracetamol)	500 มิลลิกรัม ครั้งเดียว	acetaminophen ริลพิไวรีน	↔ ↔	↔ ↔	NA ↑ 26%

**ตารางที่ 2: ปฏิกริยาระหว่างยาของ ริลพิไวรีน เมื่อให้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยาต้านรีโทรไวรัส**

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ร่วมกัน	ขนาดของผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ร่วมกัน	ชื่อผลิตภัณฑ์ยาที่ประเมิน	ความเข้มข้นสูงสุด (C <sub>max</sub> )	พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)	ความเข้มข้นต่ำสุด (C <sub>min</sub> )
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เม็ดดูแรนท์ร่วมกับ acetaminophen (paracetamol)					

**ยาคุมกำเนิดที่มี ESTROGEN เป็นส่วนประกอบหลัก**

Ethinylestradiol*	0.035 มิลลิกรัม	ethinylestrad	↑ 17%	↔	↔
Norethindrone*	วันละครั้ง	iol			
	1 มิลลิกรัม วันละครั้ง	norethindrone	↔	↔	↔
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เม็ดดูแรนท์ร่วมกับยาคุมกำเนิดที่มี estrogen และ/หรือ progesterone เป็นส่วนประกอบหลัก					

**ยากลุ่ม HMG CO-A REDUCTASE INHIBITORS**

Atorvastatin*#	40 มิลลิกรัม วันละครั้ง	atorvastatin	↑ 35%	↔	↓ 15%
		ริลพิไวรีน	↓ 9%	↔	↔
Fluvastatin	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เม็ดดูแรนท์ร่วมกับยากลุ่ม HMG Co-A reductase inhibitor				
Lovastatin					
Pitavastatin					
Pravastatin					
Rosuvastatin					
Simvastatin					

**ยากลุ่ม PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 (PDE-5) INHIBITOR**

Sildenafil*#	50 มิลลิกรัม ครั้งเดียว	sildenafil	↔	↔	NA
		ริลพิไวรีน	↔	↔	↔
Vardenafil	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้เม็ดดูแรนท์ร่วมกับยากลุ่ม PDE-5 inhibitor				
Tadalafil					

\* ปฏิกริยาระหว่างเม็ดดูแรนท์กับยาอื่นได้รับการประเมินในช่วงที่ทำการศึกษาดังกล่าว ส่วนอันตรกริยากับยาอื่น ๆ ทั้งหมดที่แสดงจะได้ออกจากการคาดการณ์

# การศึกษาเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยานี้ทำในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำของเม็ดดูแรนท์เพื่อเป็นการประเมินผลสูงสุดต่อยาอื่นที่ให้ร่วมกัน ค่าแนะนำการให้ยาสามารถใช้ได้กับขนาดที่แนะนำของเม็ดดูแรนท์ คือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง

† การศึกษาเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยานี้จะทำในขนาดยาที่สูงกว่าขนาดที่แนะนำของเม็ดดูแรนท์

**ยาที่ทำให้ช่วง QT ยาวขึ้น**

ยังมีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับโอกาสเกิดปฏิกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ระหว่างริลพิเวอรีน กับผลิตภัณฑ์ยาที่ทำให้ช่วง QTc ของภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีแสดงให้เห็นว่าการให้ริลพิเวอรีน ในขนาดสูงกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษา (75 มิลลิกรัม วันละครั้งและ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง) ทำให้ช่วง QTc ของภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น (ดูหัวข้อ 5.1 *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*) ควรให้เฝ้าดูแรนทด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาที่ทราบว่ามีความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะ Torsade de Pointes

#### 4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

##### การคุมกำเนิดในเพศชายและเพศหญิง

ในการศึกษาวิจัยเพื่อตรวจสอบผลของเฝ้าดูแรนทเมื่อให้ร่วมกับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานแสดงให้เห็นว่าเฝ้าดูแรนทไม่น่าจะลดประสิทธิภาพผลของยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน จึงสามารถใช้เฝ้าดูแรนทร่วมกับยาคุมกำเนิดที่มี estrogen และ/หรือ progesterone เป็นส่วนประกอบหลักได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.5 *อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ*)

##### การตั้งครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมอย่างดีหรือการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของเฝ้าดูแรนทในสตรีมีครรภ์ การศึกษาในสัตว์พบว่าไม่มีหลักฐานเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อตัวอ่อนหรือทารกในครรภ์หรือผลต่อหน้าที่ของระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3 *ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก*) ไม่พบผลก่อการกรูรูป (teratogenicity) เมื่อให้ริลพิเวอรีน ในหนูแรทและกระต่าย ปริมาณยาในร่างกายที่ได้รับจากระดับยาที่ไม่ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ (No Observed Adverse Effects Levels, NOAELs) ต่อตัวอ่อนหรือทารกในครรภ์ในหนูแรทและกระต่ายสูงเป็น 15 และ 70 เท่า ตามลำดับของขนาดยาที่ใช้ในการรักษาที่แนะนำในมนุษย์ (ดูหัวข้อ 5.3 *ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก*)

ได้มีการจัดตั้งศูนย์ลงทะเบียนข้อมูลการได้รับยาต้านรีโทรไวรัสระหว่างตั้งครรภ์ (Antiretroviral Pregnancy Registry, <http://www.apregistry.com>) เพื่อติดตามผลของมารดาที่มีต่อทารกในหญิงตั้งครรภ์การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าแบบสมัครใจลงทะเบียน แบบเชิงสังเกตได้ถูกออกแบบมาเพื่อรวบรวมและประเมินข้อมูลเกี่ยวกับผลของการตั้งครรภ์จากการได้รับยาต้านรีโทรไวรัส สำหรับยาริลพิเวอรีน การใช้ยาในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์พบว่า มีความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่า ไม่พบความผิดปกติเพิ่มขึ้นจนถึงปัจจุบัน

การใช้ริลพิเวอรีนรวมในสูตรยาพื้นฐานได้ถูกประเมินในการศึกษาวิจัยทางคลินิกของหญิงตั้งครรภ์จำนวน 19 ราย ในช่วงไตรมาสที่ 2, 3 และระยะหลังคลอด ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แสดงปริมาณยาทั้งหมดจากพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของยาริลพิเวอรีนซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาต้านเชื้อรีโทรไวรัสในหญิงตั้งครรภ์มีค่าต่ำกว่าระยะหลังคลอด (6-12 สัปดาห์) ประมาณร้อยละ 30 ค่าการตอบสนองทางไวรัสวิทยา (Virologic response) ได้ถูกเก็บตลอดการศึกษา ไม่พบการติดต่อระหว่างแม่สู่ลูกในทารกทั้งหมด 10 รายที่เกิดจากแม่ที่มีเชื้อเอชไอวี และเข้าร่วมในการทดลองจนจบ ผู้ป่วยมีความทนต่อยาริลพิเวอรีนอย่างดีระหว่างตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด ไม่พบข้อมูลความปลอดภัยใหม่

เมื่อเทียบกับข้อมูลความปลอดภัยเดิมของริลพิเวรินในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ เอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) (ดูหัวข้อ 5.2 *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – ประชากรกลุ่มพิเศษ – ระยะตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด*)

ควรใช้เ็ดดูแรนท์ระหว่างการตั้งครรภ์เฉพาะในกรณีที่พิจารณาแล้วว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง

#### **การให้นมบุตร**

ยังไม่ทราบว่ารลิพิเวรินถูกขับออกมาทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่ แต่เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการติดต่อของเชื้อเอชไอวี (HIV) และความเป็นไปได้ที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อเด็กทารกที่ได้รับน้ำนมมารดา ควรแนะนำไม่ให้มารดาให้นมบุตรหากกำลังได้รับเ็ดดูแรนท์

#### **ภาวะเจริญพันธุ์**

ยังไม่มีข้อมูลในมนุษย์เกี่ยวกับผลของริลพิเวรินต่อภาวะเจริญพันธุ์ การศึกษาที่ทำในหนูแรทไม่พบผลต่อการเลือกคู่หรือการเจริญพันธุ์เมื่อให้ริลพิเวรินที่ขนาดสูงถึง 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อแม่ (ดูหัวข้อ 5.3 *ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก*) โดยขนาดยานี้จะเกี่ยวข้องกับปริมาณยาในร่างกายสูงขึ้นไปประมาณ 40 เท่าของปริมาณยาในร่างกายมนุษย์จากขนาดยาที่แนะนำคือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง

### **4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร**

เ็ดดูแรนท์ไม่มีผลหรือมีผลน้อยมากต่อความสามารถในการขับขี้และการใช้เครื่องจักร

### **4.8 อาการไม่พึงประสงค์**

#### **ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก**

เนื้อหาตลอดหัวข้อนี้จะเป็นการรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์คือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ถือว่ามีความเกี่ยวข้องกันอย่างสมเหตุสมผลกับการใช้ริลพิเวริน จากการประเมินอย่างครอบคลุมจากข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอยู่ แต่ยังไม่สามารถพิสูจน์ถึงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุในผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างน่าเชื่อถือถือว่าเป็นผลจากการใช้ริลพิเวริน นอกจากนี้ เนื่องจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกดำเนินการภายใต้สภาวะที่มีความหลากหลาย อัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาชนิดหนึ่งจึงไม่สามารถนำไปเปรียบเทียบได้โดยตรงกับอัตราที่พบในการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาชนิดอื่น และอาจจะไม่สะท้อนให้เห็นถึงอัตราที่พบได้ในการใช้ยาในทางเวชปฏิบัติ

#### **ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่**

การประเมินความปลอดภัยได้จากข้อมูลรวมที่สัปดาห์ที่ 96 ของผู้ป่วยจำนวน 1368 ราย ในการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ชื่อ TMC278-C209 (ECHO) และ TMC278-C215 (THRIVE) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน โดยผู้ป่วยจำนวน 686 รายจะได้รับเ็ดดูแรนท์ (ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง) (ดูหัวข้อ 5.1 *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาในกลุ่มที่ได้รับเ็ดดูแรนท์และกลุ่มที่ได้รับ efavirenz

เท่ากับ 104.3 และ 104.1 สัปดาห์ ตามลำดับ ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) ส่วนใหญ่เกิดใน 48 สัปดาห์แรกของการรักษา

ในการศึกษาระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE ตลอด 96 สัปดาห์พบว่าปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานบ่อยที่สุดจากการใช้เอ็ดดูแรนท์ (มากกว่า 2%) และมีความรุนแรงในระดับที่ 2 เป็นอย่างต่ำ ได้แก่ ซึมเศร้า ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ระดับเอนไซม์ transaminases สูงขึ้นและผื่นผิวหนัง (ดูตารางที่ 3 สำหรับรายละเอียดทั้งหมดของปฏิกริยาไม่พึงประสงค์)

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่มีการรายงานระหว่างการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีความรุนแรงในระดับ 1 ถึง 2 มีการรายงานปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับ 3 หรือ 4 ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์และกลุ่มที่ได้รับ efavirenz 3.6% และ 5.9% ตามลำดับ ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงในระดับ 3 หรือ 4 ที่มีการรายงานบ่อยที่สุด (รายงานในผู้ป่วยมากกว่า 1 รายในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์) ได้แก่ เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น (พบ 1.6% ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ และ 2.9% ในกลุ่มที่ได้รับ efavirenz) ซึมเศร้า (พบ 0.7% และ 0.7% ตามลำดับ) ปวดท้อง (0.4% และ 0.1% ตามลำดับ) เวียนศีรษะ (พบ 0.3% และ 0.4% ตามลำดับ) และผื่นผิวหนัง (พบ 0.3% และ 0.6% ตามลำดับ) ผู้ป่วย 1.7% ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ต้องหยุดการรักษาไปเนื่องจากปฏิกริยาไม่พึงประสงค์เทียบกับผู้ป่วย 4.0% ในกลุ่มที่ได้รับ efavirenz ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์พบว่าปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่ทำให้ต้องหยุดยามีอุบัติการณ์น้อยกว่า 0.5% ในกลุ่มที่ได้รับ efavirenz พบว่าปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่เป็นสาเหตุหลักของการหยุดยา ได้แก่ ผื่นผิวหนัง (1.5%) เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น (0.7%) ซึมเศร้า (0.6%) และผื่นผดผื่น (0.6%)

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงอย่างน้อยในระดับปานกลาง (ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป) ที่มีการรายงานในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์ได้สรุปในตารางที่ 3 โดยปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จะเรียงตามกลุ่มอวัยวะตามระบบ (system organ class, SOC) และความถี่

<b>ตารางที่ 3: ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงอย่างน้อยในระดับปานกลาง (ตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป) ที่มีการรายงานในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวี ชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน และได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์</b>			
<b>ข้อมูลรวมจากการวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 96 ของการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE</b>			
<b>กลุ่มอวัยวะตามระบบ ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ)</b>	<b>เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686</b>	<b>Efavirenz + BR N = 682</b>	<b>ความแตกต่าง ระหว่างการรักษา (Treatment Different) (95% CI)</b>
<b>ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ</b>			
ความอยากอาหารลดลง	1.2%	0.6%	0.6 (-0.4; 1.6)
<b>ความผิดปกติทางจิตเวช</b>			

ซีมีเศร่า	4.1%	3.2%	0.9 (-1.1; 2.8)
นอนไม่หลับ	3.5%	3.5%	0 (-2.0; 1.9)
ผื่นผื่นปกติ* <sup>†</sup>	1.6%	4.0%	-2.4 (-4.1; -0.6)
ความผิดปกติของการนอนหลับ	1.3%	0.9%	0.4 (-0.7; 1.5)
อาการซีมีเศร่า	0.4%	0.3%	0.1 (-0.5; 0.8)
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท</b>			
ปวดศีรษะ*	3.5%	3.8%	-0.3 (-2.3; 1.7)
เวียนศีรษะ* <sup>#</sup>	1.0%	6.7%	-5.7 (-7.7; -3.7)
ง่วงซึม	0.7%	1.3%	-0.6 (-1.7; 0.5)
<b>ความผิดปกติของทางเดินอาหาร</b>			
ปวดท้อง	2.0%	1.9%	0.1 (-1.3; 1.6)
คลื่นไส้*	1.3%	2.8%	-1.5 (-3.0; 0)
อาเจียน	1.0%	2.1%	-1.0 (-2.3; 0.3)
ไม่สบายท้อง	0.4%	0.1%	0.3 (-0.3; 0.9)
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง</b>			
ผื่นผิวหนัง* <sup>#</sup>	2.3%	9.5%	-7.2 (-9.7; -4.7)
<b>ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะ ณ บริเวณที่ให้ยา</b>			
ล้า	1.6%	2.1%	-0.4 (-1.9; 1.0)
<b>ความผิดปกติจากการตรวจพบ (Investigations) ทางห้องปฏิบัติการ</b>			
เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น	2.8%	4.0%	-1.2 (-3.1; 0.7)

BR = ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen)

CI = ช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval)

N = จำนวนอาสาสมัครทั้งหมดในแต่ละกลุ่มการรักษา

\* การเปรียบเทียบการรักษาได้มีการระบุไว้ล่วงหน้า (pre-specified) สำหรับปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เหล่านี้ (Fisher's Exact Test)

<sup>†</sup> p-value < 0.01

<sup>#</sup> p-value < 0.0001

ไม่พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ใหม่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่จากการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE ระหว่าง 48 และ 96 สัปดาห์และการศึกษาระยะที่ 2b ชื่อ TMC278-C204 ตลอด 240 สัปดาห์

#### ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทางคลินิกบางอย่างที่เกิดขึ้นจากการรักษา (ระดับ 3 หรือ ระดับ 4) ที่มีรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์ ได้แสดงในตารางที่ 4



<b>ตารางที่ 4: ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างที่เกิดขึ้นจากการรักษา (ระดับ 3 หรือระดับ 4) ที่พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน</b>			
<b>ความผิดปกติของ พารามิเตอร์ ทางห้องปฏิบัติการ (ร้อยละ)</b>	<b>ช่วงที่เป็นพิษตาม เกณฑ์ของ DAIDS</b>	<b>ข้อมูลรวมจากการวิเคราะห์ที่สำปดาห์ ที่ 96 ของการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE</b>	
		<b>เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686</b>	<b>Efavirenz + BR N = 682</b>
<b>โลหิตวิทยา</b>			
ฮีโมโกลบินที่ลดลง	< 4.5 mmol/L < 7.4 g/dL	0.1%	0.6%
จำนวนเกล็ดเลือดที่ลดลง	< 49999/mm <sup>3</sup> < 49999 x 10 <sup>9</sup> /L	0.1%	0.3%
จำนวนเม็ดเลือดขาวที่ลดลง	< 1499/mm <sup>3</sup> < 1.499 giga/L	1.2%	1.0%
<b>ค่าชีวเคมี</b>			
ครีเอตินินที่เพิ่มขึ้น	> 1.8 x ULN	0.1%	0.1%
เอนไซม์ AST ที่เพิ่มขึ้น	> 5.0 x ULN	2.3%	3.3%
เอนไซม์ ALT ที่เพิ่มขึ้น	> 5.0 x ULN	1.6%	3.7%
บิลิรูบินที่เพิ่มขึ้น	> 2.5 x ULN	0.7%	0.3%
เอนไซม์ pancreatic amylase ที่เพิ่มขึ้น	> 2 x ULN	3.8%	4.8%
เอนไซม์ lipase ที่เพิ่มขึ้น	> 3 x ULN	0.9%	1.6%
total cholesterol (ในสถานะอดอาหาร) ที่เพิ่มขึ้น*	> 7.77 mmol/L > 300 mg/dL	0.1%	3.3%
LDL cholesterol (ในสถานะอดอาหาร) ที่เพิ่มขึ้น*	> 4.91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	1.5%	5.3%
triglycerides (ในสถานะอดอาหาร) ที่เพิ่มขึ้น*	≥ 8.49 mmol/L ≥ 751 mg/dL	0.6%	3.3%

<b>ตารางที่ 4: ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างที่เกิดขึ้นจากการรักษา (ระดับ 3 หรือระดับ 4) ที่พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน</b>			
<b>ความผิดปกติของ พารามิเตอร์ ทางห้องปฏิบัติการ (ร้อยละ)</b>	<b>ช่วงที่เป็นพิษตาม เกณฑ์ของ DAIDS</b>	<b>ข้อมูลรวมจากการวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 96 ของการศึกษาระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE</b>	
		<b>เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686</b>	<b>Efavirenz + BR N = 682</b>

BR = ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen)

ULN = ขีดจำกัดบนของค่าปกติ (upper limit of normal)

N = จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มการรักษา

\*  $p \leq 0.001$  จากการวิเคราะห์ด้วย Fisher's Exact test (ความแตกต่างระหว่างความผิดปกติระดับ 3 และ 4 ระหว่างกลุ่มการรักษา 2 กลุ่ม)

หมายเหตุ เปรอเซ็นตจจะคำนวณสำหรับจำนวนอาสาสมัครที่มีผลสำหรับสารที่วิเคราะห์

การเปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้น (baseline) ของค่า total cholesterol LDL-cholesterol HDL-cholesterol และ triglycerides ได้แสดงในตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้น (baseline) ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์จะน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ efavirenz ส่วนผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวที่พบไม่ได้แสดงไว้ในที่นี้

<b>ตารางที่ 5: ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันจากค่าตั้งต้น (baseline)</b>						
	<b>ข้อมูลรวมจากการวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 96 ของการศึกษาระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE</b>					
	<b>เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686</b>			<b>Efavirenz + BR N = 682</b>		
	<b>ค่าตั้งต้น (Baseline)</b>	<b>สัปดาห์ที่ 96</b>		<b>ค่าตั้งต้น (Baseline)</b>	<b>สัปดาห์ที่ 96</b>	
<b>ค่าเฉลี่ย (95% CI)</b>	<b>ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)</b>	<b>ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)</b>	<b>การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย* (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)</b>	<b>ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)</b>	<b>ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)</b>	<b>การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย* (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)</b>
Total cholesterol	161	167	5	161	190	28

ตารางที่ 5: ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันจากค่าตั้งต้น (baseline)						
	ข้อมูลรวมจากการวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 96 ของการศึกษาวัยระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE					
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686			Efavirenz + BR N = 682		
	ค่าตั้งต้น (Baseline)	สัปดาห์ที่ 96		ค่าตั้งต้น (Baseline)	สัปดาห์ที่ 96	
ค่าเฉลี่ย (95% CI)	ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	การ เปลี่ยนแปลง เฉลี่ย* (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)	การ เปลี่ยนแปลง เฉลี่ย* (มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร)
(ในสภาวะอดอาหาร) <sup>†</sup>						
HDL-cholesterol (ในสภาวะอดอาหาร) <sup>†</sup>	41	46	4	40	51	11
LDL-cholesterol (ในสภาวะอดอาหาร) <sup>†</sup>	96	98	1	96	110	14
Triglycerides (ในสภาวะอดอาหาร) <sup>†</sup>	124	117	-7	133	148	12

N = จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มการรักษา

\* การเปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้น (baseline) คือค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงภายในของผู้ป่วยจากค่าตั้งต้น (baseline) สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าที่ baseline และในสัปดาห์ที่ 96

<sup>†</sup> p-value < 0.001 จากการวิเคราะห์ Wilcoxon rank-sum test สำหรับการเปรียบเทียบการรักษาที่เปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้น (baseline)

### ปฏิริยาไม่พึงประสงค์จากการศึกษาวัยทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 12 ถึง 17 ปี)

การประเมินความปลอดภัยได้จากการวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 48 ของการศึกษาวัยระยะที่ 2 แบบเปิดเผยข้อมูลการรักษาและมีกลุ่มเดียว ชื่อ TMC278-C213 ซึ่งผู้ป่วยอายุ 12 ถึง 17 ปีจำนวน 36 รายที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนและมี

EDURANT, CCDS Version 22 September 2023\_Admin and Translation Correction +Indication (USPI V.Oct 2022)

Create on 22-Jan-2025

น้ำหนักอย่างน้อย 32 กิโลกรัม ได้รับเอ็ดดูแรนท์ (ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง) ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาต้านรีโทรไวรัสชนิดอื่น ๆ (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การศึกษาทางคลินิก) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาสำหรับผู้ป่วยเท่ากับ 63.5 สัปดาห์ โดยไม่มีผู้ป่วยที่หยุดการรักษาเนื่องจากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ และไม่พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ใหม่เมื่อเปรียบเทียบกับที่พบในผู้ใหญ่

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีอยู่ในระดับ 1 หรือ 2 โดยปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (ทุกระดับ พบมากกว่าหรือเท่ากับ 10%) คือปวดศีรษะ (พบ 19.4%) ซึมเศร้า (พบ 19.4%) ง่วงซึม (พบ 13.9%) และคลื่นไส้ (พบ 11.1%) ไม่มีการรายงานความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในระดับ 3-4 สำหรับเอนไซม์ AST/ALT หรือปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในระดับ 3-4 ของการที่เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น

### **กลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune reconstitution inflammatory syndrome)**

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงขณะที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสหลายชนิดร่วมกัน (combination antiretroviral therapy, CART) พบว่าปฏิกิริยาการอักเสบที่มีต่อโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ไม่มีอาการหรือที่ยังหลงเหลืออยู่ในร่างกายอาจจะเกิดขึ้นมาใหม่ได้ (กลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (immune reconstitution inflammatory syndrome)) มีรายงานว่าเกิดความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันตัวเอง (autoimmune) เช่น โรคเกรฟส์ (Graves' disease) และโรคตับอักเสบเหตุภูมิคุ้มกันตัวเอง เมื่อมีกลุ่มอาการอักเสบจากภาวะฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (immune reconstitution inflammatory syndrome) (ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเดือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา)

### **ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับประชากรกลุ่มพิเศษ**

#### ***ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบซี ร่วมด้วย***

ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบซีร่วมด้วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์จะมีอุบัติการณ์ของการมีเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์แต่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบรวมด้วย โดยข้อสังเกตที่พบนี้จะเหมือนกับที่พบในกลุ่มที่ได้รับ efavirenz ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของปริมาณยาริลพิเวรินในร่างกายผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบรวมด้วยนี้จะเปรียบเทียบกันได้กับผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบรวมด้วย

### **4.9 การได้รับยาเกินขนาด**

ไม่มียาแก้พิษที่มีความจำเพาะในกรณีที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์เกินขนาด ยังมีประสบการณ์จำกัดเกี่ยวกับการได้รับเอ็ดดูแรนท์เกินขนาดในมนุษย์ การรักษาในกรณีที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์เกินขนาดประกอบด้วย การรักษาแบบประคับประคองโดยทั่วไป ซึ่งรวมถึงการตรวจติดตามสัญญาณชีพและสภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ช่วง QT) ร่วมกับการสังเกตสถานะทางคลินิกของผู้ป่วย แนะนำให้ติดต่อศูนย์พิษวิทยาเพื่อขอคำแนะนำล่าสุดเกี่ยวกับการจัดการการได้รับยาเกินขนาด เนื่องจากกริลพิเวรินจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ในระดับที่สูง การล้างไตจึงไม่น่าจะช่วยกำจัดสารออกฤทธิ์ออกจากร่างกายได้อย่างมีนัยสำคัญ

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: ยาด้านไวรัสสำหรับใช้ทั่วร่างกาย, กลุ่ม NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)

ATC code: J05AG05

#### กลไกการออกฤทธิ์

ริลพิเวรีนเป็น dihydropyrimidine ในกลุ่ม NNRTI ของเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) โดยริลพิเวรีนจะออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase (RT) แบบไม่แข่งขัน (non-competitive) แต่ริลพิเวรีนไม่ได้ยับยั้งเอนไซม์ DNA polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$  และ  $\gamma$  ในเซลล์ของมนุษย์

#### ผลทางเภสัชพลศาสตร์

##### จุลชีววิทยา

##### ฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสในหลอดทดลอง (*in vitro*)

ริลพิเวรีนมีฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 สายพันธุ์เดิมตามธรรมชาติ (wild-type HIV-1) ในห้องปฏิบัติการใน T-cell line ที่มีการติดเชื้อแบบเฉียบพลันโดยมีมัธยฐานของค่า  $EC_{50}$  สำหรับเชื้อ HIV-1/IIIB เท่ากับ 0.73 นาโนโมลาร์ (0.27 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) อย่างไรก็ตามริลพิเวรีนจะแสดงฤทธิ์อย่างจำกัดในการต้านเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 2 (HIV-2) ในหลอดทดลอง (*in vitro*) โดยมีค่า  $EC_{50}$  ในช่วงตั้งแต่ 2510 ถึง 10830 นาโนโมลาร์ (920 ถึง 3970 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ไม่แนะนำให้ใช้เฝ้าดูแรนทรีรักษาการติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 2 (HIV-2) เนื่องจากยังขาดข้อมูลทางคลินิก

ริลพิเวรีนยังแสดงฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) กลุ่ม M ที่ค่อนข้างกว้าง (subtype A, B, C, D, F, G, H) ซึ่งเป็นเชื้อที่แยกได้จากผู้ติดเชื้อ โดยมีค่า  $EC_{50}$  ในช่วงตั้งแต่ 0.07 ถึง 1.01 นาโนโมลาร์ (0.03 ถึง 0.37 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) และกลุ่ม O ซึ่งเป็นเชื้อที่แยกได้จากผู้ติดเชื้อ โดยมีค่า  $EC_{50}$  ในช่วงตั้งแต่ 2.88 ถึง 8.45 นาโนโมลาร์ (1.06 ถึง 3.10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)

ริลพิเวรีนจะแสดงฤทธิ์ต้านไวรัสเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยากกลุ่ม N(t)RTIs ได้แก่ abacavir didanosine emtricitabine stavudine และ tenofovir ยากกลุ่ม PIs ได้แก่ amprenavir atazanavir darunavir indinavir lopinavir nelfinavir ritonavir saquinavir และ tipranavir ยากกลุ่ม NNRTIs ได้แก่ efavirenz etravirine และ nevirapine ยากกลุ่ม fusion inhibitor ได้แก่ enfuvirtide และยากกลุ่ม entry inhibitor ได้แก่ maraviroc และริลพิเวรีนยังแสดงฤทธิ์ต้านไวรัสเพิ่มขึ้น (additive) จนถึงเสริมฤทธิ์ (synergistic) เมื่อให้ร่วมกับยากกลุ่ม NRTIs ได้แก่ lamivudine และ zidovudine และยากกลุ่ม integrase inhibitor ได้แก่ raltegravir

##### การตี้อยา

##### *ในเซลล์เพาะเลี้ยง (*in cell culture*)*

มีการคัดเลือกไวรัสสายพันธุ์ที่ดื้อต่อรีลพิไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยงโดยเริ่มจากเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 สายพันธุ์เดิมตามธรรมชาติ (wild-type HIV-1) ที่มีต้นกำเนิดที่แตกต่างกันและชนิดย่อยต่าง ๆ กัน รวมทั้งเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส NNRTI โดยการแทนที่กรดอะมิโนที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C และ M230I

การดื้อต่อรีลพิไวรัส ประเมินจากการเปลี่ยนแปลงของค่า  $EC_{50}$  เป็นจำนวนเท่า (fold change, FC) เทียบกับเกณฑ์ทางชีววิทยา (biological cut-off, BCO) ของการวิเคราะห์

*ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน*

การวิเคราะห์การดื้อยาใช้นิยามของภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ที่กว้างกว่าที่ใช้ในการวิเคราะห์ประสิทธิภาพปฏิกิริยา ในการวิเคราะห์การดื้อยารวมจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในสัปดาห์ที่ 48 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 62 ราย (จากทั้งหมด 72 ราย) ที่มีภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนทซึ่งมีข้อมูลการดื้อยาทั้งที่ baseline และระยะเวลาจนถึงภาวะล้มเหลว (time to failure) ในการวิเคราะห์นี้ การแทนที่ของกรดอะมิโนที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาต้านไวรัส NNRTI ที่พบในภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่อรีลพิไวรัสอย่างน้อย 2 ตำแหน่ง ได้แก่ V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y และ F227C การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดที่สัปดาห์ที่ 48 เหมือนกับที่สัปดาห์ที่ 96 การศึกษานี้พบว่าการแทนที่ที่ตำแหน่ง V90I และ V189I ที่ baseline ไม่มีผลต่อการตอบสนอง การแทนที่ที่ตำแหน่ง E138K พบบ่อยที่สุดระหว่างที่ใช้รีลพิไวรัส และมักพบรวมกับการแทนที่ที่ตำแหน่ง M184I

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่อเอ็ดดูแรนทที่สามารถพัฒนาไปเป็นการดื้อที่สัมพันธ์กับ lamivudine/emtricitabine ได้ มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่อ efavirenz

จากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมในสัปดาห์ที่ 96 ของการดื้อยา พบอัตราการเกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่ำจากสัปดาห์ที่ 48 ถึงสัปดาห์ที่ 96 ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม (3.2% ในกลุ่มที่ใช้เอ็ดดูแรนทและ 2.3% ในกลุ่มที่ใช้ efavirenz)

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั้งหมดที่มีจากทั้งในหลอดทดลองและในร่างกาย เมื่อมีการแทนที่กรดอะมิโนต่อไปนี้ ณ จุดตั้งต้นก็น่าจะมีผลต่อฤทธิ์ของรีลพิไวรัส ได้แก่ K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I และ M230L

การดื้อยาข้ามกลุ่ม (Cross-resistance)

*ไวรัสกลายพันธุ์เฉพาะแห่งที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส NNRTI (site-directed NNRTI mutant virus)*

ในกลุ่มเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ชนิดรีคอมบิแนนท์จำนวน 67 สายพันธุ์ในห้องปฏิบัติการซึ่งมีการแทนที่กรดอะมิโน 1 ตัว ณ ตำแหน่ง RT ที่เกี่ยวข้องกับดื้อยาต้านไวรัส NNRTI ซึ่งรวมถึงการแทนที่ที่พบบ่อยที่สุด คือ K103N และ Y181C นั้นพบว่ารีลพิไวรัสมีฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสต่อ 64 สายพันธุ์ (96%) จากสายพันธุ์เหล่านี้ โดยการแทนที่กรดอะมิโน 1 ตัวที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียความไวต่อรีลพิไวรัส ได้แก่ K101P, Y181I และ Y181V ทั้งนี้ การแทนที่ที่ตำแหน่ง K103N ไม่ได้ส่งผล

ให้มีความไวต่อริลพิเวอรินลดลงด้วยตัวเอง แต่เมื่อเกิดการแทนที่ทั้งที่ตำแหน่ง K103N และ L100I จะทำให้ความไวต่อ ริลพิเวอริน ลดลง 7 เท่า

*เชื้อที่แยกได้ทางคลินิกแบบรีคอมบิแนนท์ (recombinant clinical isolates)*

ริลพิเวอรินยังคงมีความไว (FC น้อยกว่าหรือเท่ากับ BCO) ต่อ 62% จากเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) จำนวน 4786 สายพันธุ์ที่แยกได้ทางคลินิกซึ่งติดต่อกับ efavirenz และ/หรือ nevirapine

*ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน*

การวิเคราะห์รวมที่สัปดาห์ที่ 48 ของการศึกษารายละเอียดระยะที่ 3 ชื่อ ECHO และ THRIVE อาสาสมัครจำนวน 31 รายจาก 62 รายที่มีภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ขณะที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ที่มีข้อมูลการดื้อยาแบบ phenotypic resistance พบว่าสูญเสียความไวต่อริลพิเวอริน ในจำนวนนี้พบว่าผู้ป่วยจำนวน 28 รายติดต่อกับ etravirine ผู้ป่วยจำนวน 27 รายติดต่อกับ efavirenz และผู้ป่วยอีก 14 รายติดต่อกับ nevirapine การพบการดื้อข้ามกลุ่มนี้ได้รับการยืนยันจากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมในสัปดาห์ที่ 96 ของการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

ในการวิเคราะห์ข้อมูลรวมที่สัปดาห์ที่ 96 ในบรรดาผู้ที่เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ซึ่งมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100000 ชุดต่อมิลลิลิตร และติดต่อกับริลพิเวอริน พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดการดื้อยาข้ามกลุ่มแบบ phenotypic น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ซึ่งมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้นมากกว่า 100000 ชุดต่อมิลลิลิตร ผู้ที่เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่อริลพิเวอริน ซึ่งมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100000 ชุดต่อมิลลิลิตร และติดต่อกับริลพิเวอริน (ผู้ป่วยทั้งหมด 5 ราย) จำนวน 3, 4 และ 1 ราย เกิดการดื้อยาข้ามกลุ่มต่อ efavirenz etravirine และ nevirapine ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ต่อริลพิเวอริน ซึ่งมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้นมากกว่า 100000 ชุดต่อมิลลิลิตร (ผู้ป่วยทั้งหมด 30 ราย) จำนวน 27, 28 และ 15 ราย ตามลำดับ

#### **ผลต่อช่วง QT/QTc และสรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจ**

มีการประเมินผลของเอ็ดดูแรนท์ที่ขนาดที่แนะนำคือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ที่มีต่อช่วง QTcF ในการศึกษาแบบสุ่ม ไขว้กลุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอกและยาที่มีฤทธิ์ในการรักษา (ได้แก่ moxifloxacin ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง) ในผู้ใหญ่สุขภาพดีจำนวน 60 ราย โดยมีการวัดทั้งหมด 13 ครั้ง ในช่วง 24 ชั่วโมง ที่สถานะระดับยาคงที่ (steady-state) พบว่าเอ็ดดูแรนท์ที่ขนาดที่แนะนำคือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ไม่เกี่ยวข้องกับผลที่มีความเกี่ยวเนื่องทางคลินิกต่อช่วง QTc

มีการศึกษาขนาดยาที่สูงกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษา โดยใช้เอ็ดดูแรนท์ขนาด 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในผู้ใหญ่สุขภาพดี ความแตกต่างของ maximum mean time-matched (95% upper confidence bound) ของช่วง QTcF จากยาหลอกหลังจาก baseline correction เท่ากับ 10.7 (15.3) และ 23.3 (28.4) มิลลิวินาที ตามลำดับ เมื่อให้เอ็ดดูแรนท์ที่สถานะระดับยาคงที่ในขนาด 75 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ส่งผลให้เกิดความเข้มข้นสูงสุด (C<sub>max</sub>) เฉลี่ยที่สูงประมาณ 2.6 เท่า และ 6.7 เท่า ตามลำดับ ของ C<sub>max</sub> เฉลี่ยที่สถานะระดับยาคงที่ซึ่งพบในขนาดที่แนะนำคือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง

## การศึกษาทางคลินิก

### ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

หลักฐานของประสิทธิภาพของเอ็ดดูแรนท์ที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูล 96 สัปดาห์ จากการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ควบคุมเปรียบเทียบกับยาที่มีฤทธิ์ในการรักษา ปกติ 2 ทาง แบบสุ่ม จำนวน 2 การศึกษา ได้แก่ TMC278-C209 (ECHO) และ TMC278-C215 (THRIVE) ทั้ง 2 การศึกษานี้มีวิธีวิจัยเหมือนกัน ยกเว้นมียาสูตรพื้นฐาน (background regimen (BR)) ไม่เหมือนกัน ที่สัปดาห์ที่ 96 พบว่าอัตราการตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response rate) [ซึ่งยืนยันด้วยการวัดค่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ไม่พบ (มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 ชุด ต่อมิลลิลิตร)] ได้รับประเมินในผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ efavirenz ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละครั้งร่วมกับยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) ประสิทธิภาพของเอ็ดดูแรนท์ในแต่ละการศึกษาพบว่ามีความใกล้เคียงกันและแสดงให้เห็นว่าไม่ได้ด้อยไปกว่า efavirenz

ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนที่มี HIV-1 RNA ตั้งแต่ 5,000 copies ต่อมิลลิลิตร ขึ้นไปในพลาสมา ถูกคัดเลือกเข้าสู่อการศึกษา และมีการคัดกรองความไวรับต่อยากลุ่ม N(t)RTIs และไม่มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยากลุ่ม NNRTI ในการศึกษา ECHO จะมีการกำหนดให้ใช้ ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) เป็นยากลุ่ม N(t)RTIs ได้แก่ tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ emtricitabine และในการศึกษา THRIVE จะใช้ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) เป็นยากลุ่ม N(t)RTIs 2 ชนิดที่ถูกเลือกโดยผู้วิจัยซึ่งได้แก่ tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ emtricitabine หรือ zidovudine ร่วมกับ lamivudine หรือ abacavir ร่วมกับ lamivudine ในการศึกษา ECHO การสุมจะขึ้นกับปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ที่ทำคัดกรอง ส่วนในการศึกษา THRIVE การสุมจะขึ้นกับปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ที่ทำการคัดกรองและขึ้นกับยากลุ่ม N(t)RTI ที่ใช้เป็น background regimen

การวิเคราะห์นี้จะรวมเอาผู้ป่วยจำนวน 690 รายจากการศึกษา ECHO และ 678 รายจากการศึกษา THRIVE ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครบ 96 สัปดาห์ หรือมีการหยุดการรักษา

ในการวิเคราะห์ข้อมูลรวมสำหรับทั้งการศึกษา ECHO และ THRIVE พบว่าลักษณะทางประชากรและลักษณะตั้งต้นมีความสอดคล้องกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์กับกลุ่มที่ได้รับ efavirenz ตารางที่ 6 แสดงถึงลักษณะทางประชากรและลักษณะตั้งต้นของโรคบางอย่างของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์และ efavirenz

ตารางที่ 6: ลักษณะทางประชากรและลักษณะตั้งต้นของโรคของอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนในการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE (การวิเคราะห์ข้อมูลรวม)		
	ข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE	
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
<b>ลักษณะทางประชากร</b>		



<b>ตารางที่ 6: ลักษณะทางประชากรและลักษณะตั้งต้นของโรคของอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนในการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE (การวิเคราะห์ข้อมูลรวม)</b>		
	<b>ข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE</b>	
	<b>เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686</b>	<b>Efavirenz + BR N = 682</b>
ค่ามัธยฐานของอายุ, ปี (ช่วง)	36 (18-78)	36 (19-69)
เพศ		
ชาย	76%	76%
หญิง	24%	24%
เชื้อชาติ		
ผิวขาว	61%	60%
ผิวดำ/อเมริกันแอฟริกัน	24%	23%
เอเชีย	11%	14%
อื่น ๆ	2%	2%
ไม่อนุญาตให้สอบถาม ตาม ข้อบังคับท้องถิ่น	1%	1%
<b>ลักษณะตั้งต้นของโรค</b>		
Median baseline plasma HIV-1 RNA (range), log <sub>10</sub> copies/mL	5.0 (2-7)	5.0 (3-7)
Median baseline CD4+ cell count (range), x 10 <sup>6</sup> cells/L	249 (1-888)	260 (1-1137)
เปอร์เซ็นต์ของอาสาสมัครที่มี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี/ซี รวมด้วย	7.3%	9.5%
เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับ background regimen ดังต่อไปนี้	80.2%	80.1%
tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ	14.7%	15.1%
emtricitabine	5.1%	4.8%
zidovudine ร่วมกับ lamivudine		
abacavir ร่วมกับ lamivudine		

BR = ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen)

ตารางที่ 7 ด้านล่างแสดงผลในด้านประสิทธิภาพที่สัปดาห์ที่ 48 และที่สัปดาห์ 96 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์และ efavirenz จากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE อัตราการตอบสนอง (ดูจากปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ในระดับที่ตรวจไม่พบนั้นคือน้อยกว่า 50 HIV-1 RNA ชุด ต่อ มิลลิลิตร) ที่สัปดาห์ที่ 96 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้เอ็ดดูแรนท์ ใกล้เคียงกับของผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ efavirenz อุบัติการณ์เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ในกลุ่มที่ใช้เอ็ดดูแรนท์สูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ efavirenz ที่สัปดาห์ที่ 96 อย่างไรก็ตามภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ส่วนใหญ่เกิดภายใน 48 สัปดาห์แรกของการรักษา การหยุดใช้ยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ใช้ efavirenz ที่สัปดาห์ที่ 96 สูงกว่าในกลุ่มที่ใช้เอ็ดดูแรนท์ การหยุดใช้ยาเหล่านี้ส่วนมากพบใน 48 สัปดาห์แรกของการรักษา

<b>ตารางที่ 7: ผลลัพธ์ทางไวรัสวิทยา (virologic outcome) ของการรักษาแบบสุ่มในการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE ในผู้ใหญ่ (การวิเคราะห์ข้อมูลรวมที่สัปดาห์ที่ 48 (ปฐมภูมิ) และสัปดาห์ที่ 96, ITT-TLOVR*)</b>				
<b>เปอร์เซ็นต์</b>	<b>ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 48</b>		<b>ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 96</b>	
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	<i>Efavirenz</i> + <i>BR</i> N = 682	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686	<i>Efavirenz</i> + <i>BR</i> N = 682
ได้รับการยืนยันว่าวัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ไม่ได้ (มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 ชุด ต่อ มิลลิลิตร) <sup>§#</sup>	84.3	82.3	77.6	77.6
ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) <sup>†</sup>	9.0	4.8	11.5	5.9
เสียชีวิต	0.1	0.4	0.1	0.9
มีการหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	2.0	6.7	3.8	7.6
มีการหยุดยาเนื่องจากเหตุผลอื่นที่ไม่ใช่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ <sup>¶</sup>	4.5	5.7	7.0	8.1

N = จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มการรักษา

\* intent-to-treat ระยะเวลาที่เจตนาจะรักษาจนถึงสูญเสียการตอบสนองทางไวรัสวิทยา (time to loss of virologic response)

§ อาสาสมัครที่มีการตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) 2 ครั้งติดกันน้อยกว่า 50 ชุด ต่อมิลลิลิตร) และมีการตอบสนองต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 48/96

# ความแตกต่างที่คาดการณ์ไว้ของระหว่างอัตราตอบสนอง (95% CI) ที่สัปดาห์ที่ 48: 1.6% (-2.2%; 5.3%) และที่สัปดาห์ที่ 96: -0.4% (-4.6%; 3.8%); p-value ของทั้ง 2 ค่า < 0.0001 (มีความไม่ด้อยกว่าที่ 12% margin) จาก logistic regression model ซึ่งรวมถึงปัจจัยการแบ่งชั้นและการศึกษา

† รวมอาสาสมัครที่เป็นผู้กลับเป็นซ้ำ (rebounder) (ได้รับการยืนยันว่ามีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ตั้งแต่ 50 ชุด ต่อ มิลลิลิตร ขึ้นไป หลังจากที่เคยเป็นผู้ตอบสนอง) หรือผู้ที่ไม่เคยควบคุมไวรัสได้ (ไม่เคยได้รับการยืนยันว่ามีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) น้อยกว่า 50 ชุด ต่อ มิลลิลิตรไม่ว่าการรักษาจะดำเนินอยู่หรือหยุดแล้ว เนื่องจากไม่มีหรือสูญเสียประสิทธิภาพ)

¶ เช่น ขาดการติดตามผล (lost to follow-up) ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา (non-compliance) หรือถอนความยินยอมในการเข้าร่วมการศึกษารวิจัย (withdrew consent)

ที่สัปดาห์ที่ 96 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของจำนวน CD4+ จากค่าตั้งต้น (baseline) มีค่า +228 x 10<sup>6</sup> เซลล์ต่อลิตร ในกลุ่มที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ และ +219 x 10<sup>6</sup> เซลล์ต่อลิตร ในกลุ่มที่ได้รับ efavirenz ในการวิเคราะห์รวมของการศึกษารวิจัย ECHO และ THRIVE [ความแตกต่างในการรักษาที่ได้มีการประเมิน (95% CI): 11.3 (-6.8; 29.4)]

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของการตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 ชุด ต่อ มิลลิลิตร) ที่ 48 สัปดาห์ และที่ 96 สัปดาห์ และภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) ตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) จำนวน CD4 และตามยากกลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) (ข้อมูลรวมจากการศึกษารวิจัย ECHO และ THRIVE) ได้แสดงในตารางที่ 8

**ตารางที่ 8: การตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 ชุดต่อมิลลิลิตร) , ITT-TLOVR และภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) แยกแยะตาม ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) และตามยากกลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) (การวิเคราะห์ข้อมูลรวมที่ สัปดาห์ที่ 48 (ปฐมภูมิ) และสัปดาห์ที่ 96 จากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE ในผู้ใหญ่)**

	ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 48				ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 96			
	เอ็ดดูแรนท์ + BR		Efavirenz + BR		เอ็ดดู เรนทร์ + BR		Efavirenz + BR	
	N = 686		N = 682		N = 686		N = 682	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
<b>สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 ชุด ต่อ มิลลิลิตร ที่สัปดาห์ที่ 48* และ ที่ สัปดาห์ที่ 96 ตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) ในพลาสมา (ชุด ต่อ มิลลิลิตร)</b>								

**ตารางที่ 8: การตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 ชุดต่อมิลลิลิตร) , ITT-TLOVR และภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) แยกแยะตาม ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) และตามยากลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) (การวิเคราะห์ข้อมูลรวมทั้ง สัปดาห์ที่ 48 (ปฐมภูมิ) และสัปดาห์ที่ 96 จากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE ในผู้ใหญ่)**

	ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 48				ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 96			
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686		Efavirenz + BR N = 682		เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686		Efavirenz + BR N = 682	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
ไม่เกิน 100000	368	332 (90.2%)	330	276 (83.6%)	368	309 (84.0%)	329	263 (79.9%)
มากกว่า 100000	318	246 (77.4%)	352	285 (81.0%)	318	223 (70.1%)	353	266 (75.4%)
มากกว่า 100000 แต่ไม่เกิน 500000	249	198 (79.5%)	270	223 (82.6%)	249	178 (71.5%)	270	205 (75.9%)
มากกว่า 500000	69	48 (69.6%)	82	62 (75.6%)	69	45 (65.2%)	83	61 (73.5%)
<b>ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure)<sup>†</sup> ตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) ในพลาสมา (ชุด ต่อมิลลิลิตร)</b>								
ไม่เกิน 100000	368	14 (3.8%)	330	11 (3.3%)	368	21 (5.7%)	329	12 (3.6%)
มากกว่า 100000	318	48 (15.1%)	352	22 (6.3%)	318	58 (18.2%)	353	28 (7.9%)
มากกว่า 100000 แต่ไม่เกิน 500000	249	33 (13.3%)	270	13 (4.8%)	249	43 (17.3%)	270	18 (6.7%)
มากกว่า 500000	69	15 (21.7%)	82	9 (11.0%)	69	15 (21.7%)	83	10 (12.0%)
<b>สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HIV-RNA น้อยกว่า 50 ชุด ต่อมิลลิลิตร ที่สัปดาห์ที่ 48* และที่สัปดาห์ที่ 96* ตามจำนวน CD4 ที่ baseline (x 10<sup>6</sup> เซลล์ต่อลิตร)</b>								

<b>ตารางที่ 8: การตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 ชุดต่อมิลลิลิตร) , ITT-TLOVR และภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) แยกแยะตาม ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) และตามยากลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) (การวิเคราะห์ข้อมูลรวมที่ สัปดาห์ที่ 48 (ปฐมภูมิ) และสัปดาห์ที่ 96 จากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE ในผู้ใหญ่)</b>								
	<b>ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 48</b>				<b>ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 96</b>			
	<b>เอ็ดดูแรนท์ + BR</b>		<b>Efavirenz + BR</b>		<b>เอ็ดดูแรนท์ + BR</b>		<b>Efavirenz + BR</b>	
	<b>N = 686</b>		<b>N = 682</b>		<b>N = 686</b>		<b>N = 682</b>	
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
น้อยกว่า 50	34	20 (58.8%)	36	29 (80.6%)	34	19 (55.9%)	36	25 (69.4%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 50 แต่น้อยกว่า 200	194	156 (80.4%)	175	143 (81.7%)	194	138 (71.1%)	175	131 (74.9%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 200 แต่น้อยกว่า 350	313	272 (86.9%)	307	253 (82.4%)	313	252 (80.5%)	307	244 (79.5%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 350	144	130 (90.3%)	164	136 (82.9%)	144	123 (85.4%)	164	129 (78.7%)
<b>ภาวะล้มเหลวทางไวรัส (Virologic failure)<sup>†</sup> ตามจำนวน CD4 ที่ baseline (x 10<sup>6</sup> เซลล์ต่อลิตร)</b>								
น้อยกว่า 50	34	6 (17.6%)	36	1 (2.8%)	34	6 (17.6%)	36	4 (11.1%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 50 แต่น้อยกว่า 200	194	27 (13.9%)	175	14 (8.0%)	194	37 (19.1%)	175	14 (8.0%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 200 แต่น้อยกว่า 350	313	21 (6.7%)	307	14 (4.6%)	313	26 (8.3%)	307	15 (4.9%)
มากกว่าหรือเท่ากับ 350	144	8 (5.6%)	164	4 (2.4%)	144	10 (6.9%)	164	7 (4.3%)
<b>สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 ชุด ต่อมิลลิลิตร ที่สัปดาห์ที่ 48* และที่สัปดาห์ที่ 96* ตามยากลุ่ม N(t)RTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen)</b>								

**ตารางที่ 8: การตอบสนองทางไวรัสวิทยา (virologic response) (HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 ชุดต่อมิลลิลิตร) , ITT-TLOVR และภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure) แยกแยะตาม ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) และตามยากลุ่ม NRTIs ที่ใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) (การวิเคราะห์ข้อมูลรวมทั้ง สัปดาห์ที่ 48 (ปฐมภูมิ) และสัปดาห์ที่ 96 จากการศึกษาวิจัย ECHO และ THRIVE ในผู้ใหญ่)**

	ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 48				ผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 96			
	เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686		Efavirenz + BR N = 682		เอ็ดดูแรนท์ + BR N = 686		Efavirenz + BR N = 682	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ emtricitabine	550	459 (83.5%)	546	450 (82.4%)	550	423 (76.9%)	546	422 (77.3%)
zidovudine ร่วมกับ lamivudine	101	88 (87.1%)	103	83 (80.6%)	101	82 (81.2%)	103	79 (76.7%)
abacavir ร่วมกับ lamivudine	35	31 (88.6%)	33	28 (84.8%)	35	27 (77.1%)	33	28 (84.8%)

N = จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มการรักษา

n = จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการเฝ้าสังเกต

\* Imputations according to the TLOVR algorithm

† รวมอาสาสมัครที่เป็นผู้กลับเป็นซ้ำ (rebounder) (ได้รับการยืนยันว่ามี viral load ตั้งแต่ 50 ชุด/มิลลิลิตร ขึ้นไปหลังจากที่เคยเป็นผู้ตอบสนอง) หรือผู้ที่ไม่เคยควบคุมไวรัสได้ (ไม่เคยได้รับการยืนยันว่ามี viral load น้อยกว่า 50 ชุด/มิลลิลิตรไม่ว่าการรักษาจะดำเนินอยู่หรือหยุดแล้วเนื่องจากไม่มีหรือสูญเสียประสิทธิภาพ)

การศึกษา TMC278-C204 เป็นการศึกษาวิจัยระยะที่ 2b ควบคุมเปรียบเทียบกันยาที่มีฤทธิ์ในการรักษา แบบสุ่ม ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน ประกอบด้วย 2 ส่วน โดยส่วนแรกเป็นการปกปิดบางส่วนเพื่อเป็นการหาขนาดยา (เป็นการปกปิดขนาดเอ็ดดูแรนท์) จนถึง 96 สัปดาห์ ตามด้วยส่วนเปิดเผยชื่อยาซึ่งทำการศึกษาในระยะยาว ในส่วนที่เปิดเผยชื่อยา เมื่อขนาดยาสำหรับการศึกษาในระยะที่ 3 ได้ถูกเลือก ผู้ป่วยเดิมที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับขนาดยาจาก 1 ใน 3 ขนาดของเอ็ดดูแรนท์จะได้รับการรักษาด้วยเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจะได้รับ efavirenz ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) ในทั้ง 2 ส่วนของการศึกษา โดยยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) จะประกอบด้วยยากลุ่ม N(t)RTIs 2 ชนิดที่ถูกเลือกโดยผู้วิจัยซึ่งได้แก่ zidovudine ร่วมกับ lamivudine หรือ tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ emtricitabine

EDURANT, CCDS Version 22 September 2023\_Admin and Translation Correction +Indication (USPI V.Oct 2022)

Create on 22-Jan-2025

การศึกษา TMC278-C204 มีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 368 ราย เป็นผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ เอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนที่มี HIV-1 RNA ในพลาสมาตั้งแต่ 5000 ชุด ต่อมิลลิลิตร ขึ้นไป เคยได้รับการรักษาด้วยยา N(t)RTI หรือ protease inhibitor มาก่อนหน้าเป็นเวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 สัปดาห์ ไม่เคยได้รับยา NNRTIs มาก่อน และได้ถูกคัดกรองความไวรับต่อยา N(t)RTI และไม่มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา NNRTI

ที่สัปดาห์ที่ 96 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 ชุดต่อมิลลิลิตร ที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม (จำนวน 93 ราย) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ efavirenz (จำนวน 89 ราย) เท่ากับ 76% และ 71% ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของการเพิ่มขึ้นของจำนวน CD4+ จาก baseline เท่ากับ  $146 \times 10^6$  เซลล์ต่อลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม และ  $160 \times 10^6$  เซลล์ต่อลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับ efavirenz

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาที่สัปดาห์ที่ 96 74% ของผู้ป่วยที่ได้รับเอ็ดดูแรนท์ยังคงมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load) ในระดับที่ไม่สามารถวัดได้ (มี HIV-1 RNA < 50 ชุด ต่อ มิลลิลิตร) ที่สัปดาห์ที่ 240 เปรียบเทียบกับ 81% ของผู้ป่วยที่ได้รับ efavirenz ไม่พบสิ่งที่จะต้องเป็นกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยในการวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 240

### ***การตั้งครรภ***

การใช้ริลพิเวอรีนร่วมในสูตรยาพื้นฐานได้ถูกประเมินในการศึกษาวิจัยทางคลินิกของหญิงตั้งครรภ์ จำนวน 19 ราย ในช่วงไตรมาสที่ 2, 3 และระยะหลังคลอด ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แสดงปริมาณยาทั้งหมดจากพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของยาริลพิเวอรีนซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาด้านเชื้อโรไวรัสในหญิงตั้งครรภ์มีค่าต่ำกว่าระยะหลังคลอด (6-12 สัปดาห์) ประมาณร้อยละ 30 ค่าการตอบสนองทางไวรัสวิทยา (Virologic response) ได้ถูกเก็บตลอดการศึกษา ไม่พบการติดต่อระหว่างแม่สู่ลูกในทารกทั้งหมด 10 รายที่เกิดจากแม่ที่มีเชื้อเอชไอวี และเข้าร่วมในการทดลองจนจบ ผู้ป่วยมีการทนต่อยาริลพิเวอรีนได้อย่างดีระหว่างตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด ไม่พบข้อมูลความปลอดภัยใหม่เมื่อเทียบกับข้อมูลความปลอดภัยเดิมของริลพิเวอรีนในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1)

### **ผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (อายุ 12 ปีถึง 17 ปี)**

เภสัชจลนศาสตร์ ความปลอดภัย ความทนต่อยา และประสิทธิผลของเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ ยาสูตรพื้นฐาน (background regimen) ที่ถูกเลือกโดยผู้วิจัย ซึ่งประกอบด้วยยา กลุ่ม NRTIs 2 ชนิด ได้รับการประเมินในการศึกษาวิจัย TMC278-C213 ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยระยะที่ 2 แบบเปิดเผยข้อมูลการรักษาและมิกซ์เดี่ยว โดยทำในอาสาสมัครเด็กอายุ 12 ถึง 17 ปีที่ติดเชื้อ เอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาด้านรีโทรไวรัสมาก่อนและมีน้ำหนักอย่างน้อย 32 กิโลกรัม การวิเคราะห์นี้ประกอบด้วยผู้ป่วย 36 รายที่ได้เสร็จสิ้นการรักษาอย่างน้อย 48 สัปดาห์หรือหยุดการรักษาก่อนหน้านี้

อาสาสมัคร 36 รายมีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 14.5 ปี (ช่วง: 12 ถึง 17 ปี) และ 55.6% เป็นเพศหญิง 88.9% เป็นคนผิวดำ และ 11.1% เป็นคนเอเชีย ค่ามัธยฐานของ HIV-1 RNA ในพลาสมาตั้งต้น (median baseline plasma HIV-1 RNA) เท่ากับ 4.8 log<sub>10</sub> ชุด ต่อมิลลิลิตร และค่ามัธยฐานของจำนวน CD4+ ตั้งต้น (median baseline CD4+ cell count) เท่ากับ  $414 \times 10^6$  เซลล์ต่อลิตร (ช่วง: 25 ถึง  $983 \times 10^6$  เซลล์ต่อลิตร)

สัดส่วนของอาสาสมัครที่มี HIV 1 RNA น้อยกว่า 50 ชุด ต่อมิลลิลิตรที่สัปดาห์ที่ 48 (TLOVR) เท่ากับ 72.2% (26/36) สัดส่วนของผู้ที่ตอบสนองในอาสาสมัครที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100000 ชุด ต่อมิลลิลิตร (78.6%, 22/28) นั้นสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) มากกว่า 100000 ชุด ต่อมิลลิลิตร (50.0%, 4/8) สัดส่วนของผู้ที่มีภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virological failure) เท่ากับ 22.2% (8/36) โดยที่สัดส่วนของผู้ที่มีภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virological failure) ในอาสาสมัครที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100000 ชุด ต่อมิลลิลิตร (17.9%, 5/28) นั้นต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดตั้งต้น (baseline viral load) มากกว่า 100000 ชุด ต่อมิลลิลิตร (37.5%, 3/8) มีอาสาสมัคร 1 ราย หยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และมีอาสาสมัคร 1 รายหยุดยาเนื่องจากเหตุผลอื่นที่นอกเหนือจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virological failure) ที่สัปดาห์ที่ 48 การเพิ่มขึ้นเฉลี่ยจากค่าตั้งต้นของจำนวน CD4+ จากค่าตั้งต้นเท่ากับ  $201.2 \times 10^6$  เซลล์ต่อลิตร

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

มีการประเมินคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรีนในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดีและในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อน พบว่าปริมาณของริลพิไวรีนในร่างกายโดยทั่วไปในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) จะต่ำกว่าเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี

### การดูดซึมยา

โดยทั่วไปจะพบความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุดของริลพิไวรีนภายใน 4-5 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา ยังไม่ทราบถึงชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของเอ็ดดูแรนท์

### ผลของอาหารต่อการดูดซึมยา

ปริมาณของริลพิไวรีนในร่างกายเมื่อรับประทานเอ็ดดูแรนท์ในสภาวะอดอาหารจะต่ำลงประมาณ 40% เมื่อเปรียบเทียบกับรับประทานพร้อมมื้ออาหารที่ให้พลังงานปกติ (533 กิโลแคลอรี) หรือมื้ออาหารที่มีไขมันสูงและให้พลังงานสูง (928 กิโลแคลอรี) ส่วนเมื่อรับประทานเอ็ดดูแรนท์พร้อมกับเครื่องดื่มที่มีสารอาหารประเภทโปรตีนสูง ปริมาณยาในร่างกายจะต่ำลง 50% เมื่อเปรียบเทียบกับเมื่อรับประทานเอ็ดดูแรนท์พร้อมอาหาร

### การกระจายยา

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ริลพิไวรีนจะจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 99.7% โดยจะจับกับอัลบูมินเป็นหลัก ยังไม่มีการประเมินในมนุษย์ถึงการกระจายของริลพิไวรีนไปยังส่วนต่างๆ นอกเหนือจากในพลาสมา (เช่น น้ำไขสันหลัง สิ่งคัดหลั่งในระบบสืบพันธุ์)

### เมแทบอลิซึมยา

การทดลองในหลอดทดลอง (*in vitro*) บ่งชี้ว่าริลพิไวรีนมีกระบวนการเมแทบอลิซึมแบบ oxidation ผ่านทางระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A เป็นหลัก

### การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดขั้นสุดท้ายของริลพิไวรีนมีค่าประมาณ 45 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน  $^{14}\text{C}$ -rilpivirine 1 ครั้ง จะสามารถพบกัมมันตรังสีในอุจจาระและปัสสาวะโดยเฉลี่ย 85% และ 6.1% ตามลำดับ ในอุจจาระจะพบริลพิไวรีนในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงโดยเฉลี่ย 25% ของขนาดที่รับประทาน ในปัสสาวะจะพบริลพิไวรีนในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น (น้อยกว่า 1% ของขนาดที่รับประทาน)



## ประชากรกลุ่มพิเศษ

### **เด็ก (อายุ 12 ถึง 17 ปี ที่มีน้ำหนักอย่างน้อย 35 กิโลกรัม)**

เภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรัสในอาสาสมัครเด็กอายุ 12 ถึง 17 ปีที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านรีโทรไวรัสมาก่อนซึ่งได้รับเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง จะเปรียบเทียบกันได้ในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนซึ่งได้รับเอ็ดดูแรนท์ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยน้ำหนักตัวไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรัสในอาสาสมัครเด็กในการศึกษาวิจัย TMC278-C213 (33 to 93 กิโลกรัม) คล้ายกับที่สังเกตพบในผู้ใหญ่

### **เด็ก (อายุน้อยกว่า 12 ปี หรือมีน้ำหนักน้อยกว่า 35 กิโลกรัม)**

ยังไม่มีผลการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรัสในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี หรือมีน้ำหนักน้อยกว่า 35 กิโลกรัม ไม่สามารถให้คำแนะนำการให้ยาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปีได้เนื่องจากยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

### **ผู้สูงอายุ (อายุ 65 ปีเป็นต้นไป)**

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรัส ตลอดช่วงอายุที่ทำการประเมิน (18 ถึง 78 ปี) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดเอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

### **ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง**

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรัส ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากการกำจัดของริลพิไวรัสทางไตเพียงเล็กน้อย ดังนั้น คาดว่าภาวะไตบกพร่องจะส่งผลกระทบต่อ การกำจัดริลพิไวรัสเพียงเล็กน้อย เนื่องจากริลพิไวรัสจับกับโปรตีนในพลาสมาไตในระดับที่สูง การฟอกไต (hemodialysis) หรือล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) จึงไม่น่าจะช่วยกำจัดยาออกจากร่างกายได้อย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

### **ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง**

ริลพิไวรัสถูกเมแทบอลิซึมและกำจัดทางตับเป็นหลัก ในการศึกษาซึ่งเปรียบเทียบผู้ป่วยจำนวน 8 ราย ที่มีภาวะตับบกพร่องแบบเล็กน้อย (Child-Pugh score A) กับกลุ่มควบคุมที่เข้าคู่กันจำนวน 8 ราย และเปรียบเทียบผู้ป่วยจำนวน 8 รายที่มีภาวะตับบกพร่องแบบปานกลาง (Child-Pugh score B) กับกลุ่มควบคุมที่เข้าคู่กันจำนวน 8 ราย พบว่าปริมาณของริลพิไวรัสในร่างกายเมื่อให้ยาหลายครั้งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องแบบเล็กน้อยสูงขึ้น 47% และปริมาณของยาในร่างกายผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องแบบปานกลางสูงขึ้น 5% ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องแบบเล็กน้อยหรือปานกลาง แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้เอ็ดดูแรนท์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องแบบรุนแรง (Child-Pugh score C) (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

### **การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบบี ร่วมด้วย**

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรบ่งชี้ว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ไวรัสตับอักเสบบี ร่วมด้วยไม่มีผลที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อปริมาณของ ริลพิไวรัส ในร่างกาย

### ระยะตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด

ปริมาณในร่างกายของริลพิไวรีนรวมที่วัดได้หลังจากรับประทานยาริลพิไวรีน ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ที่เป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาต้านเชื้อรีโทรไวรัสระหว่างตั้งครรภ์ (ใกล้เคียงกันในไตรมาสที่ 2 และ 3) มีค่าต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับระยะหลังคลอด (ดูตารางที่ 9) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรีนที่เป็นอิสระ (unbound) (นั่นคือ สารออกฤทธิ์) ระหว่างตั้งครรภ์เมื่อเปรียบเทียบกับระยะหลังคลอดมีการลดลงน้อยกว่าพารามิเตอร์สำหรับริลพิไวรีนรวม

ในสตรีที่ได้รับริลพิไวรีน ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ระหว่างไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ), พื้นที่ใต้กราฟใน 24 ชั่วโมง ( $AUC_{24h}$ ) และความเข้มข้นต่ำสุด ( $C_{min}$ ) ในแต่ละบุคคลสำหรับริลพิไวรีนรวม มีค่าต่ำกว่าระยะหลังคลอดอยู่ร้อยละ 21, 29 และ 35 ตามลำดับ ส่วนในระหว่างไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ), พื้นที่ใต้กราฟใน 24 ชั่วโมง ( $AUC_{24h}$ ) และความเข้มข้นต่ำสุด ( $C_{min}$ ) ในแต่ละบุคคลสำหรับริลพิไวรีนรวม มีค่าต่ำกว่าระยะหลังคลอดอยู่ร้อยละ 20, 31 และ 42 ตามลำดับ

### ตารางที่ 9: ผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรีนรวมหลังจากได้รับริลพิไวรีน 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ที่เป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาต้านเชื้อรีโทรไวรัสระหว่างช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์, ไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์และระยะหลังคลอด

ผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรีนรวม (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, เวลาที่ระดับยาสูงสุด: ค่ามัธยฐาน [พิสัย])	ระยะหลังคลอด (6-12 สัปดาห์) (จำนวน 11 ราย)	ไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ (จำนวน 15 ราย)	ไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์ (จำนวน 13 ราย)
ความเข้มข้นต่ำสุด ( $C_{min}$ ), นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร	84.0 $\pm$ 58.8	54.3 $\pm$ 25.8	52.9 $\pm$ 24.4
ความเข้มข้นสูงสุด ( $C_{max}$ ), นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45.9	123 $\pm$ 47.5
เวลาที่ระดับยาสูงสุด, ชั่วโมง	4.00 (2.03-25.08)	4.00 (1.00-9.00)	4.00 (2.00-24.93)
พื้นที่ใต้กราฟใน 24 ชั่วโมง ( $AUC_{24h}$ ), นาโนกรัม.ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร	2714 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

### ประชากรกลุ่มอื่น

#### เพศ

ไม่พบความแตกต่างทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับของเภสัชจลนศาสตร์ของริลพิไวรีนระหว่างเพศชายกับเพศหญิง

#### เชื้อชาติ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากรในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) พบว่าเชื้อชาติไม่มีผลที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อปริมาณริลพิไวรีนในร่างกาย

## 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

### การก่อมะเร็งและการก่อให้เกิดการกลายพันธุ์

มีการประเมินโอกาสในการก่อมะเร็งของริลพิไวรีนโดยการป้อนยาทางปากให้หนูเม้าส์และหนูแรท นานจนถึง 104 สัปดาห์ โดยหนูเม้าส์จะได้รับขนาดยาต่อวันเท่ากับ 20, 60 และ 160 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และหนูแรทจะได้รับขนาดยาต่อวันเท่ากับ 40, 200, 500 และ 1500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน มีการสังเกตพบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิด hepatocellular adenomas และ carcinomas ทั้งในหนูเม้าส์และหนูแรท มีการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิด follicular cell adenomas และ/หรือ carcinomas ของต่อมไทรอยด์ในหนูแรท การได้รับริลพิไวรีนไม่ได้ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิด benign หรือ malignant neoplasm ชนิดอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหนูเม้าส์หรือหนูแรท โดยการเกิดมะเร็งที่ hepatocellular ที่พบในหนูเม้าส์และหนูแรทถูกพิจารณาว่ามีความจำเพาะต่อสัตว์กัดแทะ (rodent) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำเอนไซม์ตับ แต่ไม่พบกลไกที่คล้ายกันนี้ในมนุษย์ ดังนั้น เนื่องจากเหล่านี้จึงไม่มีความเกี่ยวข้องกับมนุษย์ การพบการเกิดมะเร็งที่ follicular cell ถูกพิจารณาว่ามีความจำเพาะต่อหนูแรทซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของการกำจัด thyroxine และไม่ถือว่ามีผลเกี่ยวข้องกับมนุษย์ ที่ขนาดยาต่ำที่สุดที่ใช้ทดสอบในการศึกษาการก่อมะเร็งพบว่าปริมาณของริลพิไวรีนในร่างกาย (จาก AUC) ซึ่งเท่ากับ 21 เท่า (ในหนูเม้าส์) และ 3 เท่า (ในหนูแรท) เทียบกับที่พบในมนุษย์ที่ขนาดยาที่แนะนำ (25 มิลลิกรัม วันละครั้ง) ริลพิไวรีนมีผลการทดสอบเป็นลบในการวิเคราะห์ในหลอดทดลอง (*in vitro*) Ames reverse mutation assay และการวิเคราะห์ (*in vitro*) clastogenicity mouse lymphoma assay โดยได้รับการทดสอบในสถานะที่ไม่มีและมีระบบการกระตุ้นเมแทบอลิซึม พบว่าริลพิไวรีนไม่เหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายโครโมโซมในการทดสอบในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) micronucleus test ในหนูเม้าส์

### พิษวิทยา

มีการศึกษาเกี่ยวกับพิษวิทยาในสัตว์ของริลพิไวรีนในหนูเม้าส์ หนูแรท กระจ่าง สุนัข และลิง cynomolgus โดยอวัยวะและระบบเป้าหมายในการศึกษาความเป็นพิษ ได้แก่ ต่อมหมวกไตชั้นนอกและความสัมพันธ์ต่อชีวสังเคราะห์ของสเตียรอยด์ (หนูเม้าส์ หนูแรท สุนัข และลิง cynomolgus) อวัยวะสืบพันธุ์ (หนูเม้าส์เพศเมีย สุนัขเพศผู้และเพศเมีย) ตับ (หนูเม้าส์ หนูแรท สุนัข) ต่อมไทรอยด์และต่อมใต้สมอง (หนูแรท) ไต (หนูเม้าส์ สุนัข) ระบบการสร้างเม็ดเลือด (หนูเม้าส์ หนูแรท สุนัข) และระบบการแข็งตัวของเลือด (หนูแรท)

### การศึกษาพิษวิทยาต่อระบบสืบพันธุ์และภาวะเจริญพันธุ์

ในการศึกษาที่ทำในหนูแรทไม่พบผลต่อการจับคู่ผสมพันธุ์หรือภาวะเจริญพันธุ์เมื่อให้ริลพิไวรีนที่ขนาดสูงถึง 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดที่มีความเป็นพิษต่อแม่ โดยขนาดยานี้จะเกี่ยวข้องกับปริมาณยาในร่างกายที่สูงขึ้นประมาณ 40 เท่าของปริมาณยาในร่างกายมนุษย์จากขนาดยาที่แนะนำคือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง การศึกษาในสัตว์แสดงให้เห็นว่าไม่มีหลักฐานการเกิดความเป็นพิษต่อตัวอ่อนหรือทารกในครรภ์ที่มีความเกี่ยวข้อง หรือผลต่อการทำงานของระบบสืบพันธุ์ ไม่พบผลก่อการทวิรูปของริลพิไวรีนในหนูแรทและกระจ่าง ปริมาณยาในร่างกายที่ได้รับจากระดับระดับยาที่ไม่ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ (No Observed Adverse Effects Levels, NOAELs) ต่อตัวอ่อนหรือทารกในครรภ์ในหนูแรทและกระจ่างสูงเป็น 15 และ 70 เท่า ตามลำดับ ของปริมาณยาในร่างกายมนุษย์ที่ได้รับจากขนาดยาที่แนะนำคือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในการประเมินการพัฒนาก่อนและหลัง

คลอดในหนูแรทไม่พบผลของริลพิไวรินต่อการพัฒนาของลูกหนูแรทระหว่างช่วงให้นมหรือหลังหย่านม เมื่อแม่ได้รับขนาดยาสูงถึง 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

#### เม็ดแกน

ครอสคาร์เมลโลสโซเดียม (Croscarmellose sodium)

แลคโตสโมโนไฮเดรต (Lactose monohydrate)

แมกนีเซียมสเตียเรท (Magnesium stearate)

โพลีซอร์เบต 20 (Polysorbate 20)

โพรโอดอน เค 30 (Povidone K30)

ไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสผสมซิลิกา (Silicified microcrystalline cellulose)

#### ส่วนที่เคลือบเม็ดยา

ไฮโพรเมลโลส 2910 6 mPa.s (Hypromellose 2910 6 mPa.s)

แลคโตสโมโนไฮเดรต (Lactose monohydrate)

โพลีเอทิลีนไกลคอล 3000 (Polyethylene glycol 3000)

ไททาเนียมไดออกไซด์ (Titanium dioxide)

ไตรอะเซทิน (Triacetin)

### 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

### 6.3 อายุของยา

ดูวันหมดอายุบนกล่อง

### 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บยาที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส

เก็บยาในขวดดั้งเดิมเพื่อป้องกันจากแสง

เก็บให้พ้นจากสายตาและมือของเด็ก

### 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของบรรจุภัณฑ์

ขวดทำด้วย โพลีเอทิลีนความหนาแน่นสูง (high density polyethylene, HDPE) ขนาด 75 มิลลิตร พร้อมกับฝาปิดซึ่งทำด้วย โพลีโพรพิลีน (polypropylene, PP) แบบป้องกันเด็กเปิด และมีการบุปิดผนึกแต่ละขวดบรรจุยา 30 เม็ด บรรจุกล่องละ 1 ขวด

### ข้อแนะนำการใช้ การจัดการ และการกำจัด

ไม่มีข้อกำหนดพิเศษ

**7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร**  
บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด

**8. เลขทะเบียนตำรับยา**  
1C 111/56 (N)

**9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา**  
17 ตุลาคม 2556

**10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร**  
CCDS V.22 กันยายน 2566\_Admin and Translation Correction + Indication follow USPI v.  
Oct 2022

#### **ผลิตโดย**

Janssen Cilag S.P.A., Latina, อิตาลี

#### **นำเข้าโดย**

บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

หากต้องการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สงสัยเกิดจากการใช้ยา กรุณาติดต่อบริษัทฯ ทางอีเมล  
aepqcjacth@its.jnj.com

หากท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ กรุณาติดต่อบริษัทฯ ทางอีเมล  
medinfosea@its.jnj.com

#### **คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข**

ยานี้อาจเป็นพิษร้ายแรงต่อตับ