

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті төрағасының  
2018 жылғы “23” мамыр  
№ N015220 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық  
Эдюрант®**

**Саудалық атауы**  
Эдюрант®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Рилпивирин

**Дәрілік түрі**  
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 25 мг

**Құрамы**  
Үлбірлі қабықпен қапталған 1 таблетканың құрамында:  
белсенді зат: 27.5 мг рилпивирин гидрохлориді (25 мг рилпивиринге баламалы)  
қосымша заттар: повидон (К30), полисорбат 20, лактоза моногидраты, натрий кроскармеллозасы, силикатталған микрокристалды целлюлоза, магний стеараты, гипромеллоза 2910 6 мПа·с, ПЭГ 3000/макрогол 3000, триацетин, титанның қостотығы (Е 171), тазартылған су<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>өндіріс үдерісінде жоқ болып кетеді

**Сипаттамасы**  
Дөңгелек пішінді, екі беті дөңес, ақтан ақ дерлік түске дейінгі үлбірлі қабықпен қапталған, бір жағында «ТМС» және екінші жағында «25» өрнегі бар таблеткалар.

**Фармакотерапиялық тобы**  
Жүйелі қолдануға арналған микробқа қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. Нуклеозид еместер - кері транскриптаза тежегіштері. Рилпивирин.  
АТХ коды J05AG05

**Фармакологиялық қасиеттері .**  
**Фармакокинетикасы**

Рилпивириннің фармакокинетикалық қасиеттері дені сау ересектер мен АИТВ-1 жұқтырған, бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған, 12 жастан асқан пациенттерде бағаланды. Рилпивириннің әсері тұтас алғанда, дені сау пациенттерге қарағанда, АИТВ-1 жұқтырғандарда төмен болды.

#### *Сіңірілуі*

Ішу арқылы қабылдағаннан кейін рилпивирин плазмадағы ең жоғарғы концентрациясына әдетте 4-5 сағат ішінде жетеді. Рилпивириннің абсолюттік биожетімділігі белгісіз.

#### *Ас ішудің сіңірілуіне әсері*

Рилпивириннің экспозициясы калориялылығы стандартты (533 ккал) немесе құрамында майлар мөлшері жоғары (928 ккал) тамақпен бір мезгілде қабылдауға қарағанда, аш қарынға қабылдағанда шамамен 40%-ға төмен болды. Рилпивиринді ақуыздармен байытылған қоректік сусынмен ішіп қабылдағанда рилпивириннің экспозициясы, оны тамақпен бір мезгілде қабылдағандағыға қарағанда 50%-ға төмен болып шықты.

Рилпивирин оңтайлы сіңірілуі үшін **тамақпен бірге қабылдануы** тиіс. Рилпивиринді аш қарынға немесе тек қоректік сусынмен қабылдау рилпивириннің плазмадағы концентрациясының төмендеуіне алып келуі мүмкін, бұл рилпивириннің емдік әсерін төмендетуі ықтимал.

#### *Таралуы*

99,7% рилпивирин плазма ақуыздарымен *in vitro*, көбінесе альбуминмен баланысады. Рилпивириннің плазмадан басқа биологиялық сұйықтықтарға таралуы (жұлын-ми сұйықтығы, жыныс жолдарынан бөліністер) зерттелген жоқ.

#### *Метаболизмі*

*In vitro* зерттеулер, рилпивириннің көбінесе P450 (CYP) 3A цитохромы жүйесі түрткі болатын тотығу метаболизміне ұшырайтынын көрсетті.

#### *Шығарылуы*

Рилпивириннің жартылай шығарылуының ақырғы кезеңі шамамен 45 сағатты құрайды. 14С-рилпивириннің бір реттік дозасын ішке қабылдағаннан кейін, радиоактивті таңбасы бар рилпивирин дозасының орташа алғанда 85% және 6,1%-ы сәйкесінше нәжіс пен несепте анықталды. Рилпивириннің нәжісте өзгеріссіз күйде анықталған мөлшері, қабылданған дозасының орташа алғанда 25%-ын құрады. Несепте өзгермеген рилпивириннің тек болар-болмас мөлшері анықталды (қабылданған дозасының 1%-ынан азы).

#### *Пациенттердің ерекше топтары*

##### *Балалар мен жасөспірімдер (18 жасқа дейін)*

АИТВ-1 жұқтырған, бұрын антиретровирустық (АРВЕ) ем қабылдамаған жасөспірімдік кезеңдегі пациенттерде қабылданғандағы рилпивириннің фармакокинетикасы ересек пациенттердегі осындайлармен салыстырымды болды. Жасөспірімдік кезеңдегі пациенттердегі зерттеуінің нәтижелері бойынша дене салмағының рилпивирин фармакокинетикасына ересектерде байқалғандағыға ұқсас ешбір әсері байқалған жоқ.

Қазіргі кезде 12 жасқа дейінгі балаларда рилпивириннің фармакокинетикасы зерттелуде. Рилпивириннің 12 жасқа дейінгі балаларда қолданылуы жеткіліксіз зерттелгендігіне байланысты, 12 жасқа дейінгі балаларға тағайындауға қатысты ұсыным беру мүмкін емес.

#### *Егде жастағы пациенттер*

АИТВ-1 жұқтырған пациенттердегі деректердің популяциялық фармакокинетикалық талдауы, рилпивириннің фармакокинетикасы 65 жастағы және одан үлкен пациент қатысқан жас топтары үшін салыстырымды болып қала беретінін көрсетті. Егде жастағы пациенттерде рилпивириннің дозасын түзету қажет емес. Рилпивирин аталған жас тобында сақтықпен қолдану керек.

#### *Жынысы*

Ерлер мен әйелдердегі рилпивирин фармакокинетикасында клиникалық тұрғыдан елеулі айырмашылықтар анықталған жоқ.

#### *Нәсілі*

АИТВ жұқтырған пациенттерде рилпивириннің популяциялық фармакокинетикалық талдауынан нәсілдік ерекшеліктің рилпивирин экспозициясына клиникалық тұрғыдан елеулі әсерлері анықталған жоқ.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Рилпивирин негізінен бауыр арқылы метаболизденеді және шығарылады. Бауыр функциясының ауырлығы жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы) пациенттерді бақылау тобындағы пациентпен және бауыр функциясының ауырлығы орташа дәрежедегі бұзылуы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) пациенттерді бақылау тобындағы пациентпен арасындағы салыстыру зерттеуінде рилпивириннің көп реттік дозаларының әсер ету деңгейі бауыр функциясының ауырлығы жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класы) пациенттерде 47%-ға және бауыр функциясының ауырлығы орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде (Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класы) сәйкесінше бақылау топтарымен салыстырғанда 5%-ға жоғары болғаны көрсетілді. Алайда, фармакологиялық белсенді, байланыспаған рилпивириннің әсері бауыр функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы кезінде едәуір артатынын жоққа шығаруға болмайды.

Бауыр функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде дозасын түзету қажет емес, бірақ сақтық таныту қажет. Бауыр функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класы) бар пациенттерде рилпивириннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ, сәйкесінше ондай пациенттерге рилпивиринді тағайындау ұсынылмайды.

#### *В және/немесе С гепатиті вирусымен коинфекция*

Популяциялық фармакокинетикалық талдау, В және/немесе С гепатиті вирусымен коинфекция рилпивириннің әсеріне клиникалық тұрғыдан елеулі ықпал етпегенін көрсетті.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде рилпивириннің фармакокинетикасы зерттелген жоқ. Бүйрекпен рилпивириннің болар-болмас мөлшері шығарылады. Бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерге дозасын түзету қажет емес. Рилпивиринді бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы бар немесе бүйрек ауруының терминальді сатысындағы пациенттерде сақтықпен қолдану керек, өйткені плазмадағы концентрациясы бүйректің салдарлы дисфункциясы кезінде, рилпивириннің сіңірілуінің, таралуының және/немесе метаболизмінің өзгеруі есебінен артуы мүмкін. Бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы бар немесе бүйрек ауруының терминальді сатысындағы пациенттерде рилпивиринді СҮРЗА күшті тежегішімен бірге қолдануды тек, егер пайдасы қаупінен асып түсетін болса ғана пайдалану керек.

Рилпивириннің организмнен шығарылуын гемодиализ немесе перитонеальді диализдің айтарлықтай жеделдету ықтималдығы аз, өйткені рилпивириннің қан плазмасы ақуыздарымен тектестігі жоғары.

#### *Жүктілік және босанғаннан кейінгі кезең*

Антиретровирустық ем аясында рилпивиринді күніне бір рет 25 мг қабылдаған пациенттерде жалпы рилпивириннің әсері жүктілік кезінде (2-ші және 3-ші триместрлерге барабар) босанғаннан кейінгі кезеңмен салыстырғанда төмен болды (1 кестені қараңыз). Байланыссыз (яғни белсенді) рилпивириннің фармакокинетикалық параметрлерінің жүктілік кезінде босанудан кейінгі кезеңмен салыстырғандағы төмендеуі жалпы рилпивиринге қарағанда айқын емес.

Жүктіліктің екінші триместрінде рилпивиринді күніне бір рет 25 мг қабылдаған әйелдерде орташа ішінара дербес мәндері рилпивириннің жалпы мәндеріне  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  және  $C_{min}$  тиісінше 21%, 29% және 35% босанғаннан кейінгі кезеңмен салыстырғанда төмен болды; жүктіліктің 3-ші триместрінде  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  және  $C_{min}$  мәндері босанғаннан кейінгі кезеңмен салыстырғанда тиісінше 20, 31 және 42% - ға төмен болды.

**Кесте 1: Жүктіліктің 2-ші, 3-ші триместрінде және босанғаннан кейінгі кезеңде антиретровирустық режимнің құрамында рилпивиринді күніне бір рет 25 мг қабылдағаннан кейін жалпы рилпивириннің фармакокинетикалық нәтижелері**

Жалпы рилпивириннің фармакокинетикасы (орташа $\pm$ SD, $t_{max}$ : медиана [диапазон])	Босанғаннан кейінгі кезең (6-12 апта) (n=11)	Жүктіліктің 2-ші триместрі (n=15)	Жүктіліктің 3-ші триместрі (n=13)
$C_{min}$ , нг/мл	84.0 $\pm$ 58.8	54.3 $\pm$ 25.8	52.9 $\pm$ 24.4
$C_{max}$ , нг/мл	167 $\pm$ 101	121 $\pm$ 45.9	123 $\pm$ 47.5
$t_{max}$ , сағ.	4.00 (2.03-25.08)	4.00 (1.00-9.00)	4.00 (2.00-24.93)
$AUC_{24h}$ , нг.сағ./мл	2714 $\pm$ 1535	1792 $\pm$ 711	1762 $\pm$ 662

## **Фармакодинамикасы**

### *Әсер ету механизмі*

Рилпивирин АИТВ-1 кері транскриптазасының диарилпиримидиндік нуклеозидтік емес тежегіші болып табылады. Рилпивириннің белсенділігіне АИТВ-1 кері транскриптазасының бәсекелестік емес

тежелуі негіз болады. Рилпивирин адамның жасушалық альфа-, бета-, гамма-ДНҚ-полимеразасын тежемейді.

#### *Вирусқа қарсы in vitro белсенділігі*

Рилпивирин жедел инфекцияланған Т-жасуша желілеріндегі АИТВ-1/ШВ кезіндегі  $EC_{50}$  орташа мәні 0,73 нМоль (0,27 нг/мл) тең болатын жабайы типті АИТВ-1 зертханалық штамдарына қатысты белсенді. Рилпивириннің  $EC_{50}$  мәндері 2510-ден 10830 нМоль дейінгі (920-3970 нг/мл) АИТВ-2 қатысты *in vitro* белсенділігі шектеулі, алайда клиникалық зерттеулер деректерінің жоқтығына байланысты, рилпивиринді АИТВ-2-инфекциясын емдеу үшін тағайындау ұсынылмайды.

Рилпивирин М тобының бастапқы изоляттары (А, В, С, D, F, G, H субтиптері) орташа тиімді доза ( $EC_{50}$ ) 0,07-ден 1,01 нМ дейін (0,03 – 0,37 нг/мл) ауытқып тұратын АИТВ-1 өкілдерінің кең ауқымына және орташа тиімді доза ( $EC_{50}$ ) 2,88-ден 8,45 нМ дейін (1,06 – 3,10 нг/мл) ауытқып тұратын О тобының бастапқы изоляттарына қатысты ( $EC_{50}$ ) вирусқа қарсы белсенділікке ие.

#### Резистенттілік

##### *Жасуша өсіріндісі*

Рилпивиринге резистентті шығу тектері мен субтиптері әр түрлі жабайы типті АИТВ-1 штамдарының селекциясы, сондай-ақ, КТНЕТ-ке резистентті АИТВ-1 штамдарының селекциясы кезінде көбінесе келесі резистентті мутациялар кездесті: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, M230I.

Рилпивиринге резистенттілік  $EC_{50}$  (FC) параметрінің пайдаланылып отырған талдау әдісіне тән биологиялық шектік мәнінен жоғары қысқа өзгеруі ретінде анықталды.

##### *Бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған ересек пациенттер*

Резистенттілік талдауы үшін тиімділігіне жүргізілген бастапқы талдауға карағанда, вирусологиялық сәтсіздіктің анағұрлым кең анықталуы пайдаланылды. Зерттеулерде резистенттілігіне жүргізілген жиынтық талдауда рилпивирин тобындағы сәтсіз вирусологиялық нәтиже бастапқы сатыда және сәтсіздік сәтінде резистенттілікке ие болды. Бұл пациенттерде рилпивириннің кемінде 2 вирусологиялық сәтсіздігінен кейін дамыған КТНЕТ-ке резистенттілікпен байланысты келесі мутациялар анағұрлым жиі кездесіп отырды: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y және F227C. Алайда, зерттеулерде бастапқы деңгейде V90I және V189I мутацияларының болуы жауапқа әсер еткен жоқ. E138K орынбасуы рилпивиринмен емдеу кезінде, әдетте M184I орынбасуымен бірге айтарлықтай жиі туындады. Талдаудың 48 аптасында, рилпивириннің 62 вирусологиялық сәтсіздігінің 31-інде КТНЕТ және КТНТ-ге резистенттілікпен байланысты қатарлас мутациялар болды; көпшілігі E138K және M114I біріктірілімі болды. Анағұрлым кең таралған мутациялары талдаудың 48 және 96 апталарында ұқсас болды.

Резистенттілігіне жалпылама талдаудың 96 аптасында вирусологиялық сәтсіздіктің төменірек көрсеткіштері екінші 48 апта үшін емдеудің

алғашқы 48 аптасымен салыстырғанда байқалды. 48-ші аптадан 96-шы аптаға дейін рилпивиринмен және эфавирензбен емдеу топтарында қосымша, сәйкесінше 3.5 және 2.1% вирусологиялық сәтсіздік туындады. Бұрын емделмеген пациенттердің *in vitro* және *in vivo* алынған барлық қолда бар деректерді ескере отырып, резистенттілікпен байланысты келесі мутациялар, олар бастапқы сатыда болған жағдайда, рилпивириннің әсеріне ықпалы етуі мүмкін: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I және M230L. Рилпивиринге резистенттілікпен байланысты мұндай мутацияларды тек рилпивиринді бұрын емделген пациенттерге тағайындаған кезде ғана басшылыққа алу қажет. Резистенттілігімен байланысты бұл мутациялары тек, бұрын емделмеген пациенттердің қатысуымен *in vivo* деректерден алынды және бұрын жүргізілген антиретровирустық ем вирусологиялық сәтсіздікпен аяқталған пациенттердегі рилпивириннің белсенділігіне болжам жасау үшін пайдаланыла алмайды.

Басқа антиретровирустық дәрілік препараттармен жағдайдағы сияқты, рилпивиринді пайдаланған кезде резистенттілікке жүргізілген талдау нәтижелерін басшылыққа алу керек.

#### Айқаспалы резистенттілік

##### *КТНЕТ резистенттілікке ие мутанттық штамдар*

Кері транскриптаза генінде АИТВ-1 бір мутациясы бар барлық зертханалық рекомбинантты штамдардың ішінен, жиі кездесетін K103N мен Y181C қоса, КТНЕТ-ке резистенттілікпен байланысты позицияда, рилпивирин бұл штамдардың 96% қатысты вирусқа қарсы белсенділік танытты. Рилпивиринге сезімталдықтың жоғалуымен байланысты жекелеген резистентті мутацияларға мыналар кіреді: K101P, Y181I және Y181V. K103N алмасуы өздігінен рилпивиринге сезімталдықтың төмендеуіне соқтырған жоқ, бірақ K103N мен L100I бірігуі рилпивиринге сезімталдықтың 7 есе төмендеуіне алып келді.

##### *Рекомбинантты штамдардың изоляттары*

Рилпивирин эфавирензге және/немесе невирапинге резистенттілікке ие рекомбинантты штамдардың 4786 изолятының 62%-ына қатысты сезімталдығын танытты ( $FC \leq BCO$ ).

##### *АИТВ-1 инфекциясы бар, бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған ересек пациенттер*

III фазадағы зерттеулерде жалпылама талдаудың 96 аптасында рилпивиринді қолданғанда вирусологиялық сәтсіздікке ұшыраған 86 пациенттің 42-сі емдеу кезінде (генотиптік талдау) туындаған рилпивиринге резистенттілікке ие болды. Бұл пациенттерде басқа КТНЕТ-ке фенотиптік айқаспалы резистенттілік байқалды: этравирин 32/42, эфавиренз 30/42, невирапин 16/42. Бастапқы вирустық жүктемесі  $\leq 100\ 000$  көшірме/мл пациенттерде рилпивиринмен емдеуде вирусологиялық сәтсіздікке ұшыраған 9/27 пациенттің емдеу кезінде туындаған (генотиптік талдау) рилпивиринге төзімділігін көрсетті, ары қарай фенотиптік

айқаспалы резистенттілік жиілігімен: этравиринмен 4/9, эфавирензбен 3/9, және невирапин 1/9.

#### *Электрокардиограмма көрсеткіштеріне әсері*

Рилпивириннің ұсынылған күніне бір рет 25 мг дозасында QTcF аралығының ұзақтығына (Фридеричий түзетуімен QT аралығы) әсері рандомизацияланған плацебо және белсенді бақыланатын (күніне бір рет 400 мг моксифлоксацин) айқаспалы зерттеуде дені сау 60 ересек адамда тепе-теңдік жағдайындағы 24 сағаттан астам уақыт ішінде 13 өлшеумен бағаланды. Рилпивириннің ұсынылған 25 мг дозасында күніне бір рет қабылдағанда QT аралығына клиникалық тұрғыдан елеулі әсері байқалған жоқ.

Рилпивиринді дені сау адамдарда күніне бір рет 75 мг және күніне бір рет 300 мг асатын емдік дозаларынан артық дозаларда қолданылуын зерттеуде, QTcF аралығы мәндеріндегі ең жоғарғы орташа және уақыты жағынан сәйкес (сенімді аралықтың жоғарғы шегі 95%) айырмашылықтар плацебо тобында бастапқы мәндер түзетілгеннен кейін сәйкесінше 10,7 (15,3) және 23,3 (28,4) мс құрады. Тепе-теңдік жағдай аясында рилпивиринді күніне бір рет 75 мг және күніне бір рет 300 мг дозаларда қабылдау қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрациясының ( $C_{max}$ ) орташа мәнінің шамамен, рилпивириннің ұсынылған 25 мг дозасында тәулігіне бір рет қабылдағандағы тепе-теңдік жағдай аясында байқалған  $C_{max}$  орташа мәніне қарағанда сәйкесінше 2,6 немесе 6,7 есе жоғарылауына алып келді.

#### Клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігі

##### *АИТВ-1 жұқтырған, бұрын ем қабылдамаған ересек пациенттерді емдеу*

Рилпивирин тиімділігінің дәлелі зерттеу деректерінің 96 апталық талдауына негізделген. Зерттеулер фондық режимін қоспағанда, жоспары жағынан ұқсас болды. Тиімділігінің 96 апталық талдауында, вирусологиялық жауаптың пайызы [расталған, анықталмайтын вирустық жүктеме (АИТВ-1 РНҚ <50 көшірме /мл)] 600 мг эфавирензді фондық режимге қосымша күн сайын бір рет қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, рилпивиринді фондық режимге қосымша күніне бір рет 25 мг қабылдаған пациенттерде бағаланды. Рилпивирин үшін мұндай тиімділік эфавирензбен салыстырғанда тиімділігінің кем еместігін көрсеткен әр зерттеуде байқалды.

АИТВ-1 жұқтырған, бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған пациенттер АИТВ-1 РНҚ плазмалық концентрациясы  $\geq 5000$  көшірме/мл болған жағдайда кірістірілді және КТН(t)Т сезімталдығы мен КТНЕТ резистенттілігімен байланысты спецификалық мутацияларының жоқтығы тестіленді. ЕСНО-да фондық режим КТН(t)Т, дизопроксил фумарат тенофовир + эмтрицитабин болып белгіленді. THRIVE-те фондық режим зерттеуші таңдаған 2 КТН(t)Т-ден құралды: дизопроксил фумарат тенофовир + эмтрицитабин немесе зидовудин + ламивудин немесе абакавир + ламивудин. ЕСНО-да рандомизация вирустық жүктемеге скрининг жүргізу арқылы стратификацияланды. THRIVE-те рандомизация

вирустық жүктемеге скрининг жүргізу мен КТН(t)Т фондық режим арқылы стратификацияланды.

ЕСНО және THRIVE үшін біріккен талдауда демографиялық және бастапқы сипаттамалар рилпивиринмен және эфавирензбен емдеу топтары арасында теңдестірілді. 2 кестеде рилпивиринмен және эфавирензбен емдеу топтарындағы пациенттердің ауруларының іріктелген бастапқы сипаттамалары келтірілген.

**2 кесте ЕСНО және THRIVE зерттеулеріндегі АИТВ-1 жұқтырған, бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған ересек пациенттердегі аурудың бастапқы сипаттамалары (біріккен талдау)**

ЕСНО және THRIVE зерттеулерінің біріктірілген деректері			
	Рилпивирин + ФР N = 686	Эфавиренз + ФР N = 682	
<b>Аурудың негізгі сипаттамалары</b>			
Плазмадағы АИТВ-1 РНҚ бастапқы деңгейдегі медианасы (ауқымы), log <sub>10</sub> көшірме/мл	5.0 (2-7)	5.0 (3-7)	
CD4 медианасы + бастапқы деңгейдегі жасушалар саны (ауқымы), x 10 <sup>6</sup> жасуша/л	249 (1-888)	260 (1-1137)	
Пациенттердің пайызы: В/С гепатитінің вирустық ко-инфекциясымен	7.3%	9.5%	
Келесі фондық режимдермен пациенттердің пайызы:	дизопроксил фумарат тенофовир + эмтрицитабин	80.2%	80.1%
	зидовудин + ламивудин	14.7%	15.1%
	абакавир +с ламивудин	5.1%	4.8%

ФР = фондық режим

Төмендегі 3 кестеде рилпивиринді қабылдаған пациенттер және эфавирензді қабылдаған пациенттер үшін ЕСНО және THRIVE зерттеулерінің біріктірілген деректерінен, 48 аптадағы және 96 аптадағы тиімділігін талдаудың нәтижелері көрсетілген. 96 аптада жауап болғандардың үлесі (<50 АИТВ-1 РНҚ көшірме/мл вирустық жүктемесінің анықталуымен расталды) Рилпивиринмен және эфавирензбен емдеу топтары арасында салыстырымды болды. Вирусологиялық сәтсіздіктің жиілігі 96 аптада эфавиренз тобына қарағанда, рилпивирин тобында жоғары болды; алайда вирусологиялық сәтсіздіктердің көпшілігі емдеудің алғашқы 48 аптасы ішінде туындады. Жағымсыз әсерлеріне байланысты зерттеуден шығып қалу 96 аптада рилпивирин тобына қарағанда, эфавирензбен емдеу тобында жоғары болды. Бұл шығып қалулардың көпшілігі емдеудің алғашқы 48 аптасында орын алды.

<b>3 кесте: ЕСНО және THRIVE зерттеулеріндегі ересек пациенттердегі вирусологиялық жауаптың нәтижесі</b>						
<b>(48 аптадағы (бастапқы) және 96 аптадағы жиынтық деректер; ITT-TLOVR*)</b>						
	48 аптадағы талдау нәтижесі			96 аптадағы талдау нәтижесі		
	Рилпивирин + ФР N = 686	Эфавиренз + ФР N=682	Байқалған айырмашылық (95% (CA) <sup>±</sup>	Рилпивирин + ФР N = 686	Эфавиренз + ФР N=682	Байқалған айырмашылық (95% (CA) <sup>±</sup>
Жауап (< 50 АИТВ-1 РНҚ көшірме/мл расталды) <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)
Жауаптың болмауы						
Вирусологиялық сәтсіздік <sup>†</sup>						



Жалпы	9.0% (62/686)	4.8% (33/682)	АЖ	11.5% (79/686)	5.9% (4.0/682)	АЖ
≤100000	3.8% (14/368)	3.3% (11/330)	АЖ	5.7% (21/368)	3.6% (12/329)	АЖ
>100000	15.1% (48/318)	6.3% (22/352)	АЖ	18.2% (58/318)	7.9% (28/353)	АЖ
Өлім	0.1% (1/686)	0.4% (3/682)	АЖ	0.1% (1/686)	0.9% (6/682)	АЖ
Жағымсыз құбылыстарға (ЖК) байланысты зерттеуге қатысудың тоқтатылуы	2.0% (14/686)	6.7% (46/682)	АЖ	3.8% (26/682)	7.6% (52/682):	АЖ
Зерттеуге қатысудың ЖК басқа себептерге байланысты тоқтатылуы §	4.5% (31/686)	5.7% (39/682)	АЖ	7.0% (48/682)	8.01% (55/682)	АЖ
<i>Қосалқы санат бойынша жауап</i>						
<i>Фондық КТНТ</i>						
Тенофовир/эмтрицитабин	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)
Зидовудин/ламивудин	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)
Абакавир/ламивудин	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)
<i>Базалық вирустық жүктеме бойынша (көшірме/мл)</i>						
≤100000	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)
<i>Бастапқы деңгейдегі CD4 деңгейі бойынша (x 10<sup>6</sup> жасуша/л)</i>						
<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 == емдеу тобындағы пациенттер саны; АЖ = анықталған жоқ

\* вирусологиялық жауап жоғалтылғанға дейін емдеуге берілген уақыт

± қалыпты аппроксимацияға негізделген,

§ вирусологиялық жауапқа қол жеткізген пациенттер (бірізді екі вирустық жүктеме <50 көшірме/мл) және 48/96 апта бойына сақталады

# жауаптар жиілігінің болжамды айырмашылығы (95% CI) талдаудың 48 аптасында: 1,6% (-2,2%, 5,3%) және 96 аптасында -0,4% (-4,6%; 3,8%); логистикалық регрессия моделінің, соның ішінде стратификациялау факторлары мен зерттеудің р мәні <0,0001 (12%-дық деңгейден кем емес тиімділік)

† Біріккен талдаудағы вирусологиялық сәтсіздікке, ешқашан жауап құбылысы болмаған (жауап болғаннан кейінгі > 50 көшірме/мл вирустық жүктемесі расталған) немесе ешқашан супрессия болмаған (<50 көшірме/мл вирустық жүктемесі растамаған, немесе тұрақты немесе тиімділігінің болмауына немесе жоғалуына байланысты тоқтатылған) пациенттер кіреді.

§ мысал, кейінгі қадағалаудың жоғалтылуы, ұсынымдардың сақталмауы, келісімін қайтып алу.

Резистенттілігін жалпылама талдауда 96 аптада хаттамамен және бірдей генотиптермен (базалық деңгейі және сәтсіздік) анықталған вирусологиялық сәтсіздікке ұшыраған пациенттер үшін резистенттіліктің нәтижесі 4 кестеде көрсетілген.

**4 кесте: КТНТ қабылдау режимі аясындағы резистенттілік нәтижесі (ЕСНО және THRIVE зерттеулерінде резистенттілігіне жүргізілген талдаудың 96 аптасындағы біріктірілен деректер)**

	тенофовир/ эмтрицитабин	зидовудин/ ламивудин	абакавир/ ламивудин	Барлығы*
--	----------------------------	-------------------------	------------------------	----------

<i>Рилпивириді қабылдағандар</i>				
Эмтрицитабинге/ламивудинге резистенттілік # % (n/N)	6.9(38/550)	3.0 (3/101)	8.6 (3/35)	6.4 (44/686)
Рилпивиринге резистенттілік % (n/N)	6.5 (36/550)	3.0 (3/110)	8.6 (3/35)	6.1 (42/686)
<i>Эфавирензді қабылдағандар</i>				
Эмтрицитабинге/ламивудинге резистенттілік % (n/N)	1.1 (6/546)	1.9 (2/103)	3.0 (1/33)	1.3 (9/682)
Рилпивиринге резистенттілік % (n/N)	2.4 (13/546)	2.9. (3/103)	3.0 (1/33)	2.5 (17/682)

\* вирусологиялық сәтсіздікке ұшыраған және бірдей генотиптері бар пациенттердің саны (базалық деңгейі және сәтсіздік) рилпивирин үшін 71, 11, және 4 құрады және эфавиренз үшін 30, 10 және 2, тенофовир/эмтрицитабин, зидовудин/ламивудин и абакавир/ламивудин режимдері үшін сәйкесінше құрады.

# резистенттілік, сәтсіздік кезінде резистенттілігімен байланысты кез келген мутацияның пайдаболуы ретінде анықталды.

Рилпивиринмен емдеу тиімсіз болған және рилпивиринге резистенттілік дамыған пациенттерде басқа бекітілген КТНЕТ (этравирин, эфавиренз, невирапин) айқаспалы резистенттілік байқалды.

### **Қолданылуы**

Эдюрант® препараты басқа антиретровирустық дәрілік препараттармен біріктіріліп, бұрын емделмеген, АИТВ-1 РНҚ вирустық жүктемесі  $\leq 100\,000$  көшірме/мл ересек пациенттер мен 12 жастан асқан балаларда адамның 1 типті иммун тапшылығы вирусын (АИТВ-1) емдеу үшін қолданылады.

Эдюрант® препаратын қолданғанда резистенттілікке жүргізілген генотиптік талдау нәтижелерін басшылыққа алу керек.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Емдеуді АИТВ инфекциясын емдеуде тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.

*Жасөспірімдер (12 жастан 18 жасқа дейінгі) мен ересектер*

Препараттың ұсынылатын дозасы – ішке тәулігіне бір рет, **тамақтану кезінде** бір таблетка (25 мг). Таблетканы тұтастай жұту керек, шайнауға, ұсақтауға болмайды.

*Дозасын түзету*

Эдюрант® препаратын рифабутинмен бір мезгілде қолданғанда Эдюрант® препаратының дозасы тәулігіне бр рет, тамақтану кезіндегі 50 мг дейін (25 мг екі таблетка) арттырылуы тиіс. Рифабутинмен емдеуді тоқтатқаннан кейін, Эдюрант® препаратының дозасы тәулігіне бір рет, тамақтану кезінде 25 мг дейін төмендетілуі тиіс.

*Өткізіліп алған дозасы*

Егер Эдюрант® препаратын қабылдауды кешіктіру уақыты 12 сағаттан азды құраса, пациент Эдюрант® препаратының таблеткасын тамақпен бірге барынша тезірек қабылдауы керек, келесі таблеткасы әдеттегі уақытында қабылданады. Егер препаратты қабылдаудан кешігу уақыты 12 сағаттан

артықты құраса, өткізіліп алған дозасын қабылдау керек емес; келесі таблеткасы әдеттегі уақытында қабылданады.

Эдюрант® препаратын қабылдағаннан кейін 4 сағат ішінде пациентте құсу туындаса, тамақпен бірге тағы бір таблеткасын қабылдау керек. Егер пациентте құсу препаратты қабылдағаннан кейін 4 сағат немесе одан артық уақыттан соң туындаса, Эдюрант® препаратының қосымша дозасын қабылдау керек емес; келесі таблеткасы әдеттегі уақытында қабылданады.

#### *Пациенттердің ерекше топтары*

##### *Егде жастағы пациенттер*

Эдюрант® препаратының 65 жастан асқан пациенттерде пайдаланылуы туралы ақпарат шектеулі. Егде жастағы пациенттерде дозасын түзету қажет емес. Аталған популяцияда препаратты сақтықпен қолдану керек.

##### *Балалар*

Қазіргі сәтте Эдюрант® препаратының 12 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жоқ.

##### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Эдюрант® препаратының бауыр функциясының ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі бұзылуы бар (Чайлд-Пью бойынша А немесе В класы) пациенттерде қолданылуы туралы ақпарат шектеулі. Бауыр функциясы бұзылуларының жеңіл немесе орташа дәрежесі бар пациенттерге дозасын түзету қажет емес. Препаратты бауыр функциясының ауырлығы орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек. Эдюрант® препаратының бауыр функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы бар (Чайлд-Пью бойынша С класы) пациенттерге әсері зерттелген жоқ, сондықтан, мұндай пациенттерге препаратты тағайындау ұсынылмайды.

##### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Эдюрант® препаратының әсері негізінен, бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде зерттелді. Бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерге дозасын түзету қажет емес. Препаратты бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы бар немесе аурудың терминальді сатысындағы пациенттерде сақтықпен қолдану керек. Мұндай пациенттерде Эдюрант® препаратының СҮРЗА күшті тежегішімен (мысалы, ритонавирмен күшейтілген АИТВ протеазасы тежегіші) біріктірілімін тек, егер пайдасы қаупінен асып түсетін болса ғана пайдалану керек.

Эдюрант® препаратын қабылдаудың нәтижесінде қан сарысуындағы креатинин деңгейінің болар-болмас ертерек жоғарылауы байқалды, ол ұзақ уақыт бойы тұрақты күйінде қалды және клиникалық тұрғыдан маңызды болып саналған жоқ.

##### *Жүктілік*

Жүктілік кезінде рилпивириннің экспозициясы төмендегені байқалған, сондықтан вирустық жүктемені мұқият бақылау керек. Балама ретінде антиретровирустық емнің (АРВЕ) басқа сызбасына ауысуы мүмкін.

## **Жағымсыз әсерлері**

*Жағымсыз әсерлерінің кесте түріндегі тізбесі*

Эдюрант® препаратын қабылдаған ересек пациенттерде байқалған жағымсыз реакциялар 5 кестеде келтіріліп отыр. Алда атап келтірілген жағымсыз әсерлері туындау жиілігі және жүйе-ағза кластары (ЖАК) бойынша атап бөлінді. Туындау жиілігінің санаттары келесі принцип бойынша анықталды: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$  және  $< 1/10$ ), жиі емес ( $\geq 1/1000$  және  $< 1/100$ ). Әр жиілік тобында жағымсыз реакциялар туындау жиілігінің азаю тәртібімен келтірілген.

**5 кесте: АИТВ-1 жұқтырған, АРВЕ емделмеген, Эдюрант® препаратымен ем қабылдаған ересек пациенттердегі жағымсыз реакциялар (III фазадағы ECHO және THRIVE зерттеулері талдауының 96 аптасындағы біріктірілген деректер), N=686**

Жүйе-ағза класы	Жиілігі	Жағымсыз реакция (Рилпивирин +ФР)
Қан түзу жүйесі мен лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылулар	Жиі	лейкоциттер санының азаюы, гемоглобин деңгейінің төмендеуі, тромбоциттер санының азаюы
Иммундық жүйе тарапынан болатын бұзылулар	Жиі емес	иммундық реактивация синдромы
Зат алмасу және тамақтану тарапынан болатын бұзылулар	Өте жиі	жалпы холестерин деңгейінің жоғарылауы (аш қарында), ТТЛП холестерині деңгейінің жоғарылауы (аш қарында)
	Жиі	тәбеттің төмендеуі, триглицеридтер деңгейінің жоғарылауы (аш қарында)
Психика тарапынан болатын бұзылулар	Өте жиі	ұйқысыздық
	Жиі	патологиялық түс көрулер, депрессия, ұйқының бұзылуы, көңіл-күйдің түсуі
Жүйке жүйесі тарапынан болатын бұзылулар	Өте жиі	бас ауыруы, бас айналуы
	Жиі	ұйқышылдық
Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар	Өте жиі	жүрек айнуы, панкреатиндік амилаза деңгейінің жоғарылауы
	Жиі	іштің ауыруы, құсу, липаза деңгейінің жоғарылауы, іш тұсындағы жайсыздық, ауыздың құрғауы
Гепатобилиарлық бұзылулар	Өте жиі	трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы
	Жиі	билирубин деңгейінің жоғарылауы
Тері және теріасты тіндері тарапынан болатын бұзылулар	Жиі	бөртпе
Жүйелі бұзылулар және енгізген жердегі асқынулар	Жиі	шаршау

ФР- фондық режим

N = субъектілер саны

*Зертханалық көрсеткіштердің ауытқуы.*

III фазадағы ЕСНО және THRIVE зерттеулерінің 96 апталық бақыланатын клиникалық сынақтары барысында рилпивиринді қабылдаған топта жалпы холестерин деңгейінің бастапқы деңгейінен орташа өзгеруі (аш қарында ) 5 мг/дл, ТЖЛП холестерині үшін (аш қарында ) 4 мг/дл, ТТЛП холестерині үшін (аш қарында ) 1 мг/дл және триглицеридтер үшін (аш қарында ) - 7 мг/дл құрады.

*Жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамасы*

*Иммундық қайта белсендіру синдромы*

Біріктірілген антиретровирустық емнің (БАРВЕ) басында АИТВ-инфекциясымен ауыр иммун тапшылығы бар пациенттерде симптомсыз немесе қалдықтық оппортунистік агенттерге қабыну жауабы дамуы мүмкін. Иммундық қайта белсендіру синдромы аясындағы диффуздық уытты зоб (Грейвс ауруы) сияқты аутоиммундық аурулар туындаған жағдайлар тіркелді. Алайда, аталған аурулардың туындау мерзімі кеңінен ауытқып тұрады; аурулар емдеу басталғаннан кейін көп айдан соң басталуы мүмкін.

*Жасөспірімдерде қолданылуы (12 жастан 18 жасқа дейінгі)*

Қауіпсіздігін бағалау клиникалық сынақтардың II фазадағы 48 апталық ТМС278-С213 зерттеуінің нәтижелеріне негізделген, онда салмағы 32 кг кем емес, бұрын АРВЕ қабылдамаған, АИТВ-1 жұқтырған 36 жасөспірім пациенттер Эдюрант® препаратын (күніне бір рет 25 мг) басқа антиретровирустық дәрілермен біріктіріп қабылдады. Препаратты қолданудың орташа ұзақтығы 63.5 аптаны құрады. Зерттеуге қатысушылардың бірде-біреуі не емдеуді рилпивиринмен байланысты жағымсыз әсерлердің салдарынан тоқтатқан жоқ. Ересектерде байқалған жағымсыз реакцияларымен салыстырғанда, ешқандай жаңа жағымсыз әсері болған жоқ.

Жағымсыз әсерлерінің көпшілігінің ауырлығы 1 немесе 2 дәрежеде болды. Анағұрлым кең таралған жағымсыз әсерлері (барлық дәрежелері, 10%-ға тең немесе одан артық) бас ауыры (19.4%), депрессия (19.4%), ұйқышылдық (13.9%) және жүрек айнуы (11.1%) болды. АЛТ/АСТ үшін зертханалық көрсеткіштердің ауырлығы 3 немесе 4 дәрежедегі ешқандай да ауытқулары немесе трансминалар деңгейінің 3 немесе 4 дәрежедегі жоғарылауы хабарланған жоқ.

Эдюрант® препаратының 12 жасқа дейінгі балалардағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жоқ.

*Пациенттердің ерекше топтары*

*В гепатиті және/немесе С гепатиті вирусымен коинфекцияланған пациенттер*

В немесе С гепатиті вирусының қатарлас инфекциясы бар, Эдюрант® препаратымен ем қабылдаған пациенттердегі зерттеулер барысында бауыр ферменттері деңгейі жоғарылауының жиілігі, қатарлас инфекциясыз пациенттерге қарағанда жоғары болды. Дәл осы жағдай эфавирензді қабылдаған пациенттер тобында да байқалды. Коинфекцияланған

пациенттерде рилпивириннің фармакокинетикалық әсері коинфекциясыз пациенттердегі осындаймен салыстырымды.

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- белсенді затына немесе қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық;
- тұқым қуалайтын фруктозаны көтере алмаушылығы, Lарр-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар адамдар;
- рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының елеулі төмендеуі ықтималдығына (СҮРЗА ферменттері индукциясы немесе асқазан сөлі қышқылдылығының жоғарылауы салдарынан), ол препараттың емдік әсерінің жоғалуына алып келуі мүмкіндігіне байланысты препаратты келесі дәрілік препараттармен бірге қабылдамау керек:
- құрысуға қарсы препараттар: карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
- туберкулезге қарсы препараттар: рифампицин, рифапентин;
- омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол сияқты протондық помпа тежегіштері;
- жүйелі глюкокортикоид дексаметазон, бір реттік дозасын қоспағанда;
- шілтер жапырақты шайқурай негізіндегі препараттар (Hypericum perforatum);
- 12 жасқа дейінгі балаларға (қолданылуының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған)

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

*Рилпивириннің концентрациясына әсер ететін дәрілік заттар*

Рилпивирин негізінен, P450 (СҮР)ЗА цитохромының қатысуымен метаболизденеді. Осылайша, СҮРЗА индукциялайтын немесе тежейтін препараттар рилпивириннің клиренсіне әсер етуі мүмкін. Эдюрант<sup>®</sup> препараты мен СҮРЗА индукциялауға қабілетті препараттарды бір мезгілде қабылдау рилпивириннің қан плазмасынағы концентрациясының төмендеуіне алып келеді, бұл Эдюрант<sup>®</sup> препаратының емдік әсерін жоғалтуына алып келуі мүмкін.

Эдюрант<sup>®</sup> препараты мен СҮРЗА тежейтін дәрілік препараттарды бір мезгілде қабылдау рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының жоғарылауына алып келуі мүмкін.

Эдюрант<sup>®</sup> препараты мен асқазандағы рН жоғарылататын препараттарды, бір мезгілде қабылдау рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының төмендеуіне алып келуі, бұл Эдюрант<sup>®</sup> препаратының емдік әсерін жоғалтуына алып келуі мүмкін.

*Рилпивириннің басқа дәрілік заттарға әсері*

25 мг дозада күніне бір рет қабылданған Эдюрант<sup>®</sup> препаратының P450 цитохромы изоферменттерімен метаболизденетін дәрілік препараттардың шығарылуына клиникалық елеулі әсер ету ықтималдығы аз.

Рилпивирин Р-гликопротеиннің *in vitro* тежегіші болып табылады (жартылай жоғары бәсеңдеткіш концентрациясы (IC<sub>50</sub>) 9,2 мкм құрайды). клиникалық зерттеулерде рилпивириннің дигоксин фармакокинетикасына елеулі әсері анықталған жоқ. Алайда, рилпивириннің Р-гликопротеин қатысуымен тасымалданатын және ішектегі Р-гликопротеин бәсеңдеуіне сезімталдырақ басқа препараттардың (мысалы, дабигатран этексилаты) қан плазмасындағы концентрациясын жоғарылатуға қабілеттілігін жоққа шығаруға болмайды.

Рилпивирин МАТЕ-2К тасымалдағышының *in vitro* тежегіші болып табылады (жартылай жоғары бәсеңдеткіш концентрациясы (IC<sub>50</sub>) <2,7 нМ құрайды). Қазіргі кезде бұл жаңалықтың клиникалық салдарлары белгісіз. Антиретровирустық және басқа дәрілік препараттармен анықталған және болжалды өзара әрекеттесулері б кестеде келтірілген.

Өзара әрекеттесулерін зерттеулер тек ересектерге жүргізілді.

Рилпивириннің дәрілік препараттармен бір мезгілде қабылданған кездегі дәрілік өзара әрекеттесулері б кестеде келтірілген (жоғарылауы - ↑, төмендеуі - ↓, өзгерістердің жоқтығы - ↔, қолданылмайды - ҚМ, сенімді аралық – СА деп белгіленеді).

б кесте: Дәрілермен өзара әрекеттесуі және дозасын таңдау жөніндегі ұсынымдар.

Емдеу саласына сәйкес дәрілік препараттар	Дәрілермен өзара әрекеттесуі, орташа геометриялық (%)	Басқа препараттармен бір уақытта қабылдау жөніндегі ұсынымдар
<b>Вирусқа қарсы препараттар</b>		
<b>Антиретровирустық дәрілер</b>		
<i>Кері транскриптазаның нуклеозидтік тежегіштері (КТНТ)/ Кері транскриптазаның нуклеотидтік тежегіштері(КТНТ)</i>		
Диданозин* күніне бір рет 400 мг	диданозин AUC ↑ 12 % диданозин C <sub>min</sub> НП диданозин C <sub>max</sub> ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C <sub>min</sub> ↔ рилпивирин C <sub>max</sub> ↔	Дозасын түзету қажет емес. Диданозинді Эдюрант® препаратын қабылдаудан кемінде екі сағат бұрын немесе қабылдағаннан кейін төрт сағаттан соң қабылдау керек.
Тенофовир дизопроксил фумарат** күніне бір рет 300 мг	тенофовир AUC ↑ 23% тенофовир C <sub>min</sub> ↑ 24 % тенофовир C <sub>max</sub> ↑ 19 % рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C <sub>min</sub> ↔ рилпивирин C <sub>max</sub> ↔	Дозасын түзету қажет емес.
Басқа КТНТ (абакавир, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин және зидовудин)	Зерттелген жоқ. Клиникалық тұрғыдан елеулі дәрілік өзара әрекеттесулері күтілмейді	Дозасын түзету қажет емес.
<i>Кері транскриптазаның нуклеозидтік емес тежегіштері (КТНЕТ)</i>		
КТНЕТ (делабирдин, эфавиренз, этравирин, невирапин)	Зерттелген жоқ.	Эдюрант® препаратын басқа КТНЕТ бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды.
<i>АИТВ протеазасы тежегіштері (ритонавирдің төмен дозасымен күшейтілген)</i>		
Дарунавир/ритонавир* күніне бір рет 800/100 мг	дарунавир AUC ↔ дарунавир C <sub>min</sub> ↓ 11% дарунавир C <sub>max</sub> ↔ рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C <sub>min</sub> ↑ 178% рилпивирин C <sub>max</sub> ↑ 79%	Эдюрант® препаратын протеаза тежегіштерімен (ритонавирдің төмен дозасымен күшейтілген) бір мезгілде қабылдау рилпивириннің плазмадағы концентрациясының артуына алып келеді, алайда

	(CYP3A ферменттерінің тежелуі)	дозасын түзету қажет емес.
Лопинавир/ ритонавир (жұмсақ желатинді капсулалар)*# күніне екі рет 400/100 мг	лопинавир AUC ↔ лопинавир C <sub>min</sub> ↓ 11% лопинавир C <sub>max</sub> ↔ рилпивирин AUC ↑ 52% рилпивирин C <sub>min</sub> ↑ 74% рилпивирин C <sub>max</sub> ↑ 29% (CYP3A ферменттерінің тежелуі)	
Басқа күшейтілген протеаза тежегіштері (атазанавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир)	Зерттелген жоқ.	
<i>АИТВ протеаза тежегіштері – ритонавирмен күшейтілмеген</i>		
Фармакологиялық тұрғыдан күшейтілмеген протеазалар тежегіштері (атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир)	Зерттелген жоқ. Рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының жоғарылауы күтіледі.  (CYP3A ферменттерінің тежелуі)	Дозасын түзету қажет емес.
<i>CCR5 антагонисттері</i>		
Маравирок	Зерттелген жоқ. Клиникалық тұрғыдан елеулі дәрілік өзара әрекеттесулері күтілмейді	Дозасын түзету қажет емес.
<i>АИТВ интегразы тізбегін тасымалдануының тежегіші</i>		
Ралтегравир*	ралтегравир AUC ↑ 9% ралтегравир C <sub>min</sub> ↑ 27 % ралтегравир C <sub>max</sub> ↑ 10 % рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C <sub>min</sub> ↔ рилпивирин C <sub>max</sub> ↔	Дозасын түзету қажет емес.
<b>Вирусқа қарсы басқа препараттар</b>		
Рибавирин	Зерттелген жоқ. Клиникалық тұрғыдан елеулі дәрілік өзара әрекеттесулері күтілмейді	Дозасын түзету қажет емес.
Симепревир*	симепревир AUC ↔ симепревир C <sub>min</sub> ↔ симепревир C <sub>max</sub> ↑ 10% рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C <sub>min</sub> ↑ 25% рилпивирин C <sub>max</sub> ↔	Дозасын түзету қажет емес.
<b>Басқа дәрілік препараттар</b>		
<b>Құрысуға қарсы дәрілер</b>		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Зерттелген жоқ. Рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының төмендеуі күтіледі.  (CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Эдюрант® препаратын құрысуға қарсы аталған дәрілермен біріктіріп қабылдамау керек, өйткені ол Эдюрант® препаратының емдік тиімділігінің төмендеуіне алып келуі мүмкін.
<b>Азолдар тобының зеңге қарсы препараттары</b>		
Кетоконазол*# күніне бір рет 400	кетоконазол AUC ↓ 24% кетоконазол C <sub>min</sub> ↓ 66% кетоконазол C <sub>max</sub> ↔  (зерттеудегі рилпивириннің жоғары дозалары салдарынан CYP3A индукциясы)  рилпивирин AUC ↑ 49% рилпивирин C <sub>min</sub> ↑ 76% рилпивирин C <sub>max</sub> ↑ 30%	Эдюрант® препаратын ұсынылған 25 мг дозасында тәулігіне бір рет кетоконазолмен бірге қолданғанда дозасын түзету қажет емес.



	(СУРЗА ферменттерінің тежелуі)	
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Зерттелген жоқ. Эдюрант® препаратын азолдар тобының зеңге қарсы препараттарымен бір мезгілде қабылдағанда рилпивириннің қан плазмасындағы концентрацияларының жоғарылауы байқалуы мүмкін.  (СУРЗА ферменттерінің тежелуі)	Дозасын түзету қажет емес.
<b>Туберкулезге қарсы препараттар</b>		
Рифабутин* күніне бір рет 300 мг †  күніне бір рет 300 мг (+күніне бір рет 25 мг рилпивирин)  күніне бір рет 300 мг (+күніне бір рет 50 мг рилпивирин)	рифабутин AUC ↔ рифабутин C <sub>min</sub> ↔ рифабутин C <sub>max</sub> ↔ 25-О-дезацетил-рифабутин AUC ↔ 25-О-дезацетил-рифабутин C <sub>min</sub> ↔ 25-О-дезацетил-рифабутин C <sub>max</sub> ↔  рилпивирин AUC ↓ 42% рилпивирин C <sub>min</sub> ↓ 48% рилпивирин C <sub>max</sub> ↓ 31%  рилпивирин AUC ↑ 16 %* рилпивирин C <sub>min</sub> ↔* рилпивирин C <sub>max</sub> ↑ 43%*  *тәулігіне 25 мг рилпивиринді қабылдаумен салыстырғанда (СУРЗА ферменттерінің индукциясы)	Эдюрант® препаратын рифабутинмен бір мезгілде қолданғанда Эдюрант® препаратының дозасы тәулігіне бір рет 25 мг-ден 50 мг дейін арттырылуы тиіс. Рифабутинмен емдеуді тоқтатқан кезде Эдюрант® препаратының дозасын тәулігіне бір рет 25 мг дейін төмендетуге болады.
Рифампицин*# күніне бір рет 600 мг	рифампицин AUC ↔ рифампицин C <sub>min</sub> НП рифампицин C <sub>max</sub> ↔ 25-дезацетил-рифампицин AUC ↓ 9% 25-дезацетил-рифампицин C <sub>min</sub> НП 25-дезацетил-рифампицин C <sub>max</sub> ↔ рилпивирин AUC ↓ 80% рилпивирин C <sub>min</sub> ↓ 89% рилпивирин C <sub>max</sub> ↓ 69%  (СУРЗА ферменттерінің индукциясы)	Эдюрант® препаратын рифампицинмен біріктіріп қабылдау керек, өйткені бірге қолдану Эдюрант® препаратының емдік әсерінің жоғалтылуына алып келуі мүмкін.
Рифапентин	Зерттелген жоқ. Рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының елеулі төмендеуі күтіледі.  (СУРЗА ферменттерінің индукциясы)	Эдюрант® препаратын рифапентинмен, біріктіріп қабылдау керек, өйткені бірге қолдану Эдюрант® препаратының емдік әсерінің жоғалтылуына алып келуі мүмкін.
<b>Макролидтер тобының антибиотиктері</b>		
Кларитромицин Эритромицин	Зерттелген жоқ. Рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының жоғарылауы күтіледі.  (СУРЗА ферменттерінің тежелуі)	Мүмкіндігінше, азитромицин сияқты баламалы препаратты қолдануды қарастыру керек.
<b>Глюкокортикоидтар</b>		
Дексаметазон (бір рет қолдануды қоспағанда, жүйелі қолдану)	Зерттелген жоқ. Рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының дозаға тәуелді төмендеуі күтіледі.  (СУРЗА ферменттерінің индукциясы)	Эдюрант® препаратын жүйелі әсер ететін дексаметазонмен біріктіріп қабылдау керек (бір рет қолданудан өзге), өйткені бір мезгілде қолдану Эдюрант® препаратының емдік әсерінің жоғалтылуына алып келуі мүмкін. Әсіресе, ұзақ уақыт қолданғанда, баламалы препаратты қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.
<b>Протондық помпа тежегіштері</b>		

Омепразол* <sup>#</sup> күніне бір рет 20 мг	омепразол AUC ↓ 14% омепразол C <sub>min</sub> НП омепразол C <sub>max</sub> ↓ 14% рилпивириин AUC ↓ 40% рилпивириин C <sub>min</sub> ↓ 33% рилпивириин C <sub>max</sub> ↓ 40%  (асқазандағы рН жоғарылауына байланысты сіңірілуінің төмендеуі)	Эдюрант® препаратын протондық помпа тежегіштерімен біріктіріп қабылдамау керек, өйткені бірге қолдану Эдюрант® препаратының емдік әсерінің жоғалтылуына алып келуі мүмкін.
Лансопразол Рабепразол Пантопразол Эзомепразол	Зерттелген жоқ. Рилпивирииннің қан плазмасындағы концентрациясының елеулі төмендеуі күтіледі.  (асқазандағы рН жоғарылауына байланысты сіңірілуінің төмендеуі)	
<b>H2-гистаминдік рецепторлардың блокаторлары</b>		
Фамотидин* <sup>#</sup> Рилпивириинге дейін 12 сағат бұрын бір реттік 40 мг дозасы	рилпивириин AUC ↓ 9% рилпивириин C <sub>min</sub> НП рилпивириин C <sub>max</sub> ↔	Эдюрант® препаратын H2-гистаминдік рецепторлардың блокаторларымен бір мезгілде тағайындағанда сақтықпен қолдану керек.
Фамотидин* <sup>#</sup> Рилпивириинге дейін 2 сағат бұрын бір реттік 40 мг дозасы	рилпивириин AUC ↓ 76% рилпивириин C <sub>min</sub> НП рилпивириин C <sub>max</sub> ↓ 85%  (асқазандағы рН жоғарылауына байланысты сіңірілуінің төмендеуі)	Тек күніне бір рет дозалауға болатын H2-гистаминдік рецепторлардың блокаторлары пайдаланылуы тиіс.
Фамотидин* <sup>#</sup> Рилпивириинге дейін 4 сағат бұрын бір реттік 40 мг дозасы	рилпивириин AUC ↑ 13% рилпивириин C <sub>min</sub> НП рилпивириин C <sub>max</sub> ↑ 21%	Қатаң дозалау режимі сақталуы тиіс, H2-гистаминдік рецепторлардың блокаторларын Эдюрант® препаратын қабылдағанға дейін кемінде 12 сағат бұрын немесе қабылдағаннан кейін 4 сағаттан соң қабылдау керек.
Циметидин Низатидин Ранитидин	Зерттелген жоқ.  (асқазандағы рН жоғарылауына байланысты сіңірілуінің төмендеуі)	
<b>Антацидтік дәрілер</b>		
Антацидтік дәрілер (мысалы, алюминий немесе магний гидроксиді, кальций карбонаты)	Зерттелген жоқ. Рилпивирииннің қан плазмасындағы концентрациясының елеулі төмендеуі күтіледі.  (асқазандағы рН жоғарылауына байланысты сіңірілуінің төмендеуі)	Эдюрант® препаратын антацидтік дәрілермен бір мезгілде сақтықпен қолдану керек. Антацидтер Эдюрант® препаратын қабылдағанға дейін кемінде 2 сағат бұрын немесе қолданғаннан кейін 4 сағаттан соң тағайындалуы тиіс.
<b>Есірткілік анальгетиктер</b>		
Метадон* Күніне бір рет 60-100 мг, жекелей таңдалған дозасы	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-) метадон C <sub>min</sub> ↓ 22% R(-) метадон C <sub>max</sub> ↓ 14% рилпивириин AUC ↔* рилпивириин C <sub>min</sub> ↔* рилпивириин C <sub>max</sub> ↔* * тарихи бақылаудың негізінде	Метадонды Эдюрант® препаратымен бір мезгілде қабылдағанда дозасын түзету қажет емес. Дегенмен, кейбір пациенттерде метадонмен демеуші емнің режимін түзету қажеттілігіне байланысты, клиникалық мониторинг жүргізу ұсынылады.
<b>Аритмияға қарсы дәрілер</b>		
Дигоксин*	дигоксин AUC ↔ дигоксин C <sub>min</sub> НП дигоксин C <sub>max</sub> ↔	Дозасын түзету қажет емес.
<b>Антикоагулянттар</b>		
Дабигатран этексилаты	Зерттелген жоқ. Плазмадағы дабигатран концентрациясының арту қаупін жоққа шығаруға болмайды.	Эдюрант® препаратын дабигатран этаксилатпен бір мезгілде сақтықпен қолдану керек.

	(ішектік P-GP тежелуі)	
<b>Диабетке қарсы дәрілер</b>		
Метформин* (бір реттік 850 мг дозасы)	метформин AUC ↔ метформин C <sub>min</sub> НП метформин C <sub>max</sub> ↔	Дозасын түзету қажет емес.
<b>Өсімдік текті дәрілік препараттар</b>		
Шілтер жапырақты шайқурай ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Зерттелген жоқ. Рилпивириннің қан плазмасындағы концентрациясының елеулі төмендеуі күтіледі.  (CYP3A ферменттерінің индукциялануы)	Эдюрант® препаратын шілтер жапырақты шайқурай негізіндегі препараттармен сақтықпен қолдану керек, өйткені бірге қолдану Эдюрант® препаратының емдік әсерінің жоғалтылуына алып келуі мүмкін.
<b>Анальгетиктер</b>		
Парацетамол*# 500 мг бір реттік дозасы	парацетамол AUC ↔ парацетамол C <sub>min</sub> НП парацетамол C <sub>max</sub> ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C <sub>min</sub> ↑ 26% рилпивирин C <sub>max</sub> ↔	Дозасын түзету қажет емес.
<b>Пероральді контрацептивтер</b>		
Этинилэстрадиол* күніне бір рет 0,035 мг Норэтиндрон* күніне бір рет 1 мг	этинилэстрадиол AUC ↔ этинилэстрадиол C <sub>min</sub> ↔ этинилэстрадиол C <sub>max</sub> ↑ 17% норэтиндрон AUC ↔ норэтиндрон C <sub>min</sub> ↔ норэтиндрон C <sub>max</sub> ↔ рилпивирин AUC ↔* рилпивирин C <sub>min</sub> ↔* рилпивирин C <sub>max</sub> ↔* * тарихи бақылаудың негізінде	Дозасын түзету қажет емес.
<b>ГМГ-КоА редуктаза тежегіштері</b>		
Аторвастатин*# күніне 40 мг	аторвастатин AUC ↔ аторвастатин C <sub>min</sub> ↓ 15% аторвастатин C <sub>max</sub> ↑ 35% рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C <sub>min</sub> ↔ рилпивирин C <sub>max</sub> ↓ 9%	Дозасын түзету қажет емес.
<b>5 типті фосфодиэстераза (ФДЭ-5) тежегіштері</b>		
Силденафил*# 50 мг бір реттік дозасы	силденафил AUC ↔ силденафил C <sub>min</sub> НП силденафил C <sub>max</sub> ↔ рилпивирин AUC ↔ рилпивирин C <sub>min</sub> ↔ рилпивирин C <sub>max</sub> ↔	Дозасын түзету қажет емес.
Варденафил Тадалафил	Зерттелген жоқ.	Дозасын түзету қажет емес.

\* Эдюрант® препараты мен дәрілік препарат арасындағы өзара әрекеттесу клиникалық зерттеу барысында зерттелді. Қалған барлық дәрілермен өзара әрекеттесуі болжамды.

# Дәрілермен өзара әрекеттесуіне жүргізілген осы зерттеу Эдюрант® препаратының бірге тағайындалатын дәрілік препараттың ең жоғарғы әсерін бағалау үшін ұсынылғанынан артық дозасы пайдаланылды. Дозалау жөніндегі ұсынымдар Эдюрант® препаратының күніне бір рет 25 мг ұсынылған дозасына қатысты.

† Дәрілік препараттардың өзара әрекеттесуіне бұл зерттеулер Эдюрант® препаратын ұсынылғанынан артық дозада қабылдау кезінде жүргізілді.

*QT аралығын ұзартатын дәрілік препараттар*

Рилпивирин мен QT аралығын ұзартатын дәрілік препараттардың ықтимал өзара әрекеттесулері туралы деректер шектеулі. Дені сау адамдардың қатысуымен жүргізілген зерттеуде, рилпивириннің жоғары дозалары (күніне бір рет 75 мг және күніне бір рет 300 мг) электрокардиограммадағы QT аралығын ұзартатыны анықталды. Осыған байланысты, Эдюрант® препаратын «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны туғызуға қабілетті препараттармен бірге сақтықпен қолдану керек.

### **Айрықша нұсқаулар**

Антиретровирустық емдеумен вирустың тиімді бәсеңдейтіні дәлелденгеніне қарамастан, инфекцияның жыныстық жолмен берілу қаупін жоққа шығаруға болмайды. АИТВ-инфекциясын жұқтыруды болдырмас үшін, қажетті сақтық шараларын қолдану керек.

*Емдеудің вирусологиялық сәтсіздігі және резистенттіліктің дамуы*

Эдюрант® препаратының әсері бұрын басқа антиретровирустық препараттармен емделген, емдеуде вирусологиялық сәтсіздікке ұшыраған пациенттерде бағаланған жоқ. «Фармакодинамикасы» бөлімінде келтірілген рилпивиринмен астасқан мутациялардың тізбесін тек, Эдюрант® препаратын бұрын антиретровирустық ем қабылдамаған пациенттерге тағайындаған жағдайда ғана басшылыққа алу керек.

Жасөспірімдер рилпивиринмен антиретровирустық емге жақсы бағынады деп саналады, өйткені оңтайлы бағынғыштық резистенттіліктің дамуына және болашақтағы емдеу нұсқаларының жоғалтылуына алып келуі мүмкін. Басқа антиретровирустық дәрілік препараттармен жағдайдағы сияқты, Эдюрант® препаратын қабылдағанда резистенттілікке тестілеу нәтижелерін басшылыққа алу керек.

*Жүрек-қантамыр жүйесі*

Рилпивириннің электрокардиограммада QT аралығын ұзартатын жоғары дозалары (күніне бір рет 75 мг және күніне бір рет 300 мг). Эдюрант® препараты ұсынылған тәулігіне бір рет 25 мг дозасында QT аралығына клиникалық тұрғыдан маңызды әсер етпейді. Эдюрант® препаратын «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны туғызуға қабілетті препараттармен брге сақтықпен қолдану керек.

*Иммундық қайта белсенділендіру синдромы*

АИТВ жұқтырған, ауыр иммун тапшылығы бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емнің басында (БАРВЕ) симптомсыз немесе қалдықтық оппортунистік агенттерге қабыну жауабы дамуы және күрделі клиникалық жағдайларды немесе симптомдарының өршуін туғызуы мүмкін. Әдетте, мұндай реакциялар БАРВЕ басталған алғашқы апталар немесе айлар ішінде байқалуы мүмкін. Ұқсас мысалдарға цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе ошақтық микобактериялық инфекциялар мен пневмоцистік пневмония кіреді. Кез келген қабыну симптомдарына баға беру, қажет болған жағдайда, ем тағайындау керек. Иммундық реактивация синдромы аясындағы диффуздық уытты зоб (Грейвс ауруы) сияқты аутоимундық аурулар

туындаған жағдайлар тіркелді. Алайда, аталған аурулардың туындау мерзімі кеңінен ауытқып тұрады; аурулар емдеуді бастағаннан кейін көп айдан соң басталуы мүмкін.

#### *Жүктілік*

Эдюрант® препаратын жүктілік кезеңінде, егер оны қолданудың потенциалды пайдасы ықтимал қаупінен басым болса ғана пайдалануға болады. Жүктілік кезінде рилпивиринді күніне бір рет 25 мг қабылдағанда рилпивириннің төменірек экспозициялары байқалған. Жүктілік кезеңдегідегіге ұқсас 3 фазадағы зерттеулерде рилпивириннің төменгі әсерлері тәуекелі жоғары вирусологиялық жеткіліксіздікпен байланысты болған, сондықтан вирустық жүктемені мұқият бақылау керек. Балама ретінде антретровирустық емнің (АРВЕ) басқа сызбасына ауысуы мүмкін.

#### *Эдюрант® препаратының қосымша заты*

Эдюрант® препаратының құрамында лактоза моногидраты бар. Галактозаны көтере алмаушылықпен байланысты сирек тұқым қуалайтын аурулары, Лапп лактазасы тапшылығы немесе галактоза және глюкоза мальбсорбциясы бар пациенттер Эдюрант® препаратын қабылдамауы тиіс.

#### *Жүктілік және лактация кезеңі*

##### *Жүктілік*

Рилпивириннің жүкті әйелдерде қолданылуы жөніндегі деректер шектеулі (жүктіліктің 300-ден аз жағдайы).

Жүктілік кезінде рилпивириннің экспозициясы төмендегені байқалған, сондықтан вирустық жүктемені мұқият бақылау керек. Сақтық шарасы ретінде, Эдюрант® препаратын қолданудан бас тартқан дұрыс.

##### *Лактация кезеңі*

Рилпивирин бала емізетін әйелдердің емшек сүтіне енетін-енбейтіндігі белгісіз. Емшекпен қоректенетін сәбилерде АИТВ-инфекциясын жұқтыру қаупіне және жағымсыз құбылыстардың дамуы мүмкіндігіне байланысты, препаратты қабылдау кезінде бала емізу ұсынылмайды.

##### *Фертильділік*

Рилпивириннің адам фертильділігіне әсері туралы деректер жоқ.

#### *Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Эдюрант® препараты автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді немесе болар-болмас әсер етеді. Алайда, кейбір пациенттерде Эдюрант® препаратымен емдеу аясында қажу, бас айналуы және ұйқышылдық байқалды. Мұны пациенттің автокөлік немесе басқа механизмдерді басқару қабілетін бағалау кезінде ескеру керек.

#### **Артық дозалануы**

Эдюрант® препаратымен артық дозаланудың емдеу үшін арнайы антидот жоқ. Адамдарда Эдюрант® препаратымен артық дозалану тәжірибесі шектеулі. Артық дозалану симптомдарына бас ауыруын, жүрек айнуын, бас айналуын және/немесе патологиялық түс көрулерді қосуға болады.

Емдеуге тіршілік әрекетінің негізгі көрсеткіштері мен ЭКГ (QT аралығы) бақылауды, сондай-ақ, пациенттің клиникалық жағдайына мониторинг жүргізуді қоса, демеуші емнің жалпы шараларын қолдану кіреді. Сіңірілмеген белсенді затты шығару үшін, белсендірілген көмірді қабылдауға болады. Рилпивирин плазма ақуыздарымен байланысуының жоғарылығымен сипатталатындықтан, артық дозаланған жағдайда диализ тиімсіз.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

30 таблеткадан тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған, балалардың ашуынан қорғау жүйесі бар және алғашқы ашылуы бақыланатын полипропилен қақпақпен тығындалған құтыларда.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынады.

### **Сақтау шарттары**

Түпнұсқалық қаптамасында, жарықтан қорғалған жерде, 30°C-ден аспайтын температурада, сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы.

### **Өндіруші /Қаптаушы**

Янссен-Силаг С.п.А., Италия.

### **Тіркеу куәлігінің иесі:**

“Джонсон & Джонсон” ЖШҚ, Ресей.

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:***

Қазақстан Республикасындағы “Джонсон & Джонсон” ЖШҚ филиалы

050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильон

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: [DrugSafetyKZ@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyKZ@its.jnj.com)