Эдюрант



Код АТХ:

- J05AG05

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Рилпивирин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "TMC" на одной стороне и "25" на другой стороне; на изломе - от белого до почти белого цвета.

	1 таб.
рилпивирина гидрохлорид	27.5 мг,
что соответствует содержанию рилпивирина	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 55.145 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 16.605 мг, натрия кроскармеллоза - 6.05 мг, повидон K30 - 3.25 мг, магния стеарат - 1.1 мг, полисорбат 20 - 0.35 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910 6 мПа.с - 1.76 мг, лактозы моногидрат - 0.968 мг, макрогол 3000 - 0.352 мг, триацетин - 0.264 мг, титана диоксид - 1.056 мг.

30 шт. - флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Рилпивирин представляет собой диарилпиримидиновый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Активность рилпивирина опосредована неконкурентным ингибированием обратной транскриптазы ВИЧ-1. Рилпивирин не ингибирует клеточные альфа-, бета-, гамма-ДНК-полимеразы человека.

Антивирусная активность in vitro

Рилпивирин активен в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях со средним значением EC_{50} при ВИЧ-1/IIIB, равным 0.73 нМоль (0.27 нг/мл). Рилпивирин демонстрирует

ограниченную активность в отношении ВИЧ-2 in vitro со значениями EC_{50} от 2510 до 10830 нМоль (920-3970 нг/мл), однако ввиду отсутствия данных клинических исследований не рекомендуется назначать препарат Эдюрант для лечения ВИЧ-2-инфекции.

Рилпивирин обладает противовирусной активностью в отношении широкого круга представителей группы М ВИЧ-1 (субтипы A, B, C, D, E, F, G, H), для которых его средняя эффективная доза (EC_{50}) варьирует от 0.07 до 1.01 нМ (0.03-0.37 нг/мл), и
первичных изолятов группы О, для которых его средняя эффективная доза (EC_{50}) варьирует от 2.88 до 8.45 нМ (1.06-3.10 нг/мл).

Рилпивирин обладает аддитивной противовирусной активностью в комбинации с нуклеотидными/нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавиром, диданозином, эмтрицитабином, ставудином и тенофовиром), с ингибиторами протеазы (ампренавиром, атазанавиром, дарунавиром, индинавиром, лопинавиром, нелфинавиром, ритонавиром, типранавиром и саквинавиром), с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (эфавирензем, этравирином и невирапином), а также в комбинации с ингибитором слияния - энфувиртидом и антагонистом CCR 5 корецептора - маравироком. Рилпивирин дает синергичный или аддитивный противовирусный эффект в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ламивудином и зидовудином, а также ингибитором интегразы ралтегравиром.

Резистентность

Клеточная культура

При селекции резистентных к рилпивирину штаммов дикого типа ВИЧ-1 разного происхождения и разных субтипов, а также селекции штаммов ВИЧ-1, резистентных к ННИОТ чаще всего встречались следующие аминокислотные замены: L 100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C, M230I.

Биологическое пороговое значение (БПЗ) для рилпивирина определялось при кратном изменении EC_{50} (FC), равном 3.7, с учетом анализа чувствительности большого ряда клинических изолятов и рекомбинантных штаммов ВИЧ-1 дикого типа.

Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Аминокислотные замены, которые ассоциировались с резистентностью к ННИОТ и чаще всего встречались у таких пациентов, были: V 901, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. Однако в ходе клинических исследований наличие замен V 901 и V189I на начальном этапе лечения никак не сказалось на ответе на терапию рилпивирином. Замена E138K появлялась наиболее часто во время терапии рилпивирином, как правило, в сочетании с заменой M184I.

У большого количества пациентов с вирусологической неудачей терапии препаратом Эдюрант по сравнению с пациентами, имевшими вирусологическую неудачу терапии эфавирензом, наблюдалось развитие резистентности к ламивудину/эмтрицитабину.

С учетом всех имеющихся данных in vivo и in vitro на активность рилпивирина воздействуют следующие аминокислотные замены, присутствующие на начальном этапе лечения: K101E, K101P, E138A, E138G , E138K, E138R , E138Q , V179L , Y181C , Y181I , Y181V , H221Y , F227C , M230I и M230L.

Перекрестная резистентность

Мутантные штаммы с резистентностью к ВИЧ-1

Из 67 лабораторных рекомбинантных штаммов ВИЧ-1 с одной аминокислотной заменой в гене обратной транскриптазы, с мутацией, резистентной к ННИОТ, включая часто встречающиеся K103N и Y181C , рилпивирин продемонстрировал антивирусную активность в отношении 64 (96%) из этих штаммов. В тоже время было показано, что наличие мутации K103N само по себе не приводит к снижению чувствительности, а при этом, наличие комбинации мутаций K103N и L100I приводит к 7-кратному снижению чувствительности. Единичными аминокислотными заменами, связанными с потерей чувствительности к рилпивирину, были K101P, Y181I и Y181V.

Изоляты рекомбинантных штаммов

Рилпивирин продемонстрировал чувствительность (FC< БПЗ) в отношении 62% из 4786 изолятов рекомбинантных штаммов с резистентностью к эфавирензу и/или невирапину.

ВИЧ-1 инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию.

Согласно данным клинического исследования, 31 пациент из 62 пациентов с вирусологической неудачей на фоне лечения препаратом Эдюрант и фенотипической резистентностью перестал отвечать на терапию рилпивирином. Причем 28 пациентов имели резистентность к этравирину, 27 - к эфавирензу и 14 - к невирапину.

Влияние на показатели электрокардиограммы

Влияние препарата Эдюрант на интервал QTcF при приеме в рекомендуемой дозе 25 мг 1 раз/сут изучалось у здоровых добровольцев. При приеме препарата Эдюрант в рекомендуемой дозе 25 мг 1 раз/сут клинически значимого воздействия на интервал QTc не отмечалось.

При изучении применения препарата Эдюрант в дозах, превышающих терапевтические (75 мг 1 раз/сут и 300 мг 1 раз/сут), принимаемых здоровыми добровольцами, максимальное среднее и согласованное во времени (верхняя граница доверительногоинтервала 95%) различие в значениях интервала QTcF между изучаемым препаратом и плацебо и после коррекции значений составило 10.7 (15.3) и 23.3 (28.4) мс соответственно. На фоне равновесного состояния прием препарата в дозах 75 мг 1 раз/сут и 300 мг 1 раз/сут привел к повышению среднего значения C_{max} в плазме крови примерно в 2,6 или 6,7 раз соответственно, по сравнению со средним значением C_{max}, которое отмечалось на фоне равновесного состояния при введении препарата Эдюрант в рекомендуемой дозе 25 мг 1 раз/сут.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства рилпивирина изучались у взрослых здоровых добровольцев и взрослых ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Воздействие рилпивирина на ВИЧ-1-инфицированных пациентов было ниже, чем на здоровых добровольцев.

Всасывание

После приема внутрь C_{max} рилпивирина в плазме крови достигались в течение 4-5 ч. Абсолютная биодоступность рилпивирина неизвестна.

Экспозиция рилпивирина была примерно на 40% ниже при приеме препарата натощак, чем при одновременном приеме с пищей обычной калорийности (533 ккал) или с пищей с высоким содержанием жиров (928 ккал). Когда препарат Эдюрант принимали, запивая напитком, обогащенным белками, экспозиция препарата оказывалась на 50% ниже, чем при его одновременном приеме с пищей.

Распределение

In vitro 99.7% рилпивирина связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Распределение рилпивирина в биологических жидкостях (спинномозговая жидкость, секреты половых путей), не изучалось.

Метаболизм

Исследования in vitro показали, что рилпивирин подвергается окислительному метаболизму, опосредованному системой цитохрома P450(CYP)3A.

Выведение

Конечный $T_{1/2}$ рилпивирина составляет примерно 45 ч. После приема однократной дозы ^{14}C-рилпивирина внутрь, около 85% и 6.1% дозы препарата, содержащего радиоактивную метку, было обнаружено в кале и моче соответственно.

Количество рилпивирина, обнаруженного в кале в неизмененном виде, составляло в среднем 25% от введенной дозы. В моче было обнаружено лишь незначительное количество неизмененного рилпивирина (менее 1% от принятой дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетика рилпивирина у *детей* в настоящее время изучается. В связи с недостаточной изученностью препарата у детей невозможно предоставить рекомендации относительно назначения препарата Эдюрант детям.

Фармакокинетический анализ данных ВИЧ-1-инфицированных пациентов показал, что фармакокинетика рилпивирина остается сопоставимой для всех возрастных групп (от 18 до 78 лет). Коррекции дозы препарата у *пожилых пациентов* не требуется.

Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике рилпивирина у *мужчин и женщин*.

Фармакокинетический анализ данных ВИЧ-1-инфицированных пациентов показал, что *расовая принадлежность* не влияет на эффективность препарата Эдюрант.

Рилпивирин метаболизируется и выводится печенью. В исследовании, сравнивающем фармакокинетические параметры у пациентов с легким *нарушением функции печени* (класс А по шкале Чайлд-Пью) и пациентов из контрольной группы, а также фармакокинетические параметры пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и пациентов из контрольной группы, действие рилпивирина, принимаемого в многократных дозах, было на 47% выше у пациентов с легким нарушением функции печени, и на 5% выше у пациентов с умеренным нарушением функции печени. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Фармакокинетика препарата Эдюрант у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

Фармакокинетический анализ в популяциях пациентов показал, что *коинфекция вирусом гепатита В и/или С* не оказывала клинически значимого эффекта на действие рилпивирина.

Фармакокинетика рилпивирина у пациентов с *нарушением функции почек* не изучалась. Почками выводится незначительное количество рилпивирина. Влияние нарушения функции почек на выведение рилпивирина считается минимальным. Маловероятно, что гемодиализ или перитонеальный диализ могут существенно ускорить выведение

рилпивирина из организма, поскольку рилпивирин обладает высоким сродством к белкам плазмы крови.

Показания к применению:

— в сочетании с другими антиретровирусными препаратами в качестве терапии первой линии для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1), у взрослых пациентов.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— детский возраст до 18 лет (на данный момент недостаточно данных о безопасности и эффективности применения препарата Эдюрант у детей до 18 лет; поэтому, пока клинические данные о безопасности и эффективности применения препарата у детей не будут получены, не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов);

— тяжелые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью (на данный момент недостаточно данных о безопасности и эффективности применения препарата Эдюрант у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью); поэтому, пока клинические данные о безопасности и эффективности применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не будут получены, не рекомендуется применять препарат у данной категорий пациентов);

— одновременный прием с препаратами, значительно понижающими концентрацию рилпивирина в плазме, поскольку это может привести к потере вирусологического ответа или к развитию устойчивости к препарату Эдюрант или ко всему классу ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Значительное понижение концентраций рилпивирина в плазме может произойти в тех случаях, когда принимаемые одновременно с препаратом Эдюрант препараты метаболизируются через изофермент CYP3A или повышают уровень pH в желудке: противосудорожные средства - карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин; противотуберкулезные средства - рифабутин, рифампицин, рифапентин; ингибиторы протонной помпы - такие как эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол; ГКС системного действия - дексаметазон (при приеме более 1 раза); препараты на основе зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum);

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

— повышенная чувствительность к рилпивирину или любым другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат Эдюрант в сочетании с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт". Данные о потенциальном взаимодействии рилпивирина и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых добровольцев выяснилось, что рилпивирин в высоких дозах (75 мг 1 раз/сут и 300 мг 1 раз/сут) удлиняет интервал QT на ЭКГ.

Способ применения и дозы:

Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии ВИЧ-инфекции. Препарат Эдюрант следует применять только в сочетании с другими антиретровирусными средствами. Рекомендуемая доза препарата - 25 мг (1 таб.) внутрь 1 раз/сут во время еды.

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 ч, пациенту следует как можно скорее принять с пищей таблетку препарата Эдюрант, следующая таблетка принимается в обычное время. Если опоздание в приеме препарата составило более 12 ч, пропущенную дозу принимать не следует; следующая таблетка принимается в обычное время.

Коррекции дозы препарата Эдюрант у **пожилых пациентов** не требуется.

Эффективность и безопасность препарата Эдюрант у **детей младше 18 лет** не установлена.

У **пациентов с легким или умеренно выраженным нарушением функции печени (класс А или В по шкале Чайлд-Пью)** коррекции дозы препарата не требуется. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

У **пациентов с нарушением функции почек** коррекции дозы препарата Эдюрант не требуется.

Побочное действие:

В ходе клинических исследований наиболее частыми побочными реакциями были: депрессия, бессонница, головная боль, повышение активности печеночных трансаминаз и сыпь.

Среди побочных реакций тяжелой степени встречались повышение активности трансаминаз (1.6%), депрессия (0.7%), боль в животе (0.4%), головокружение (0.3%), сыпь (0.3%).

Побочные реакции препарата систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая единичные случаи.

Со стороны пищеварительной системы: часто - снижение аппетита, боль в области живота, рвота, тошнота; нечасто - дискомфорт в области живота.

Со стороны ЦНС: часто - депрессия, бессонница, необычные сновидения, расстройство сна, головокружение, головная боль; нечасто - снижение настроения, сонливость.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - сыпь.

Со стороны лабораторных показателей: часто - повышение активности трансаминаз. Также наблюдались случаи снижения концентрации гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, повышение активности АСТ, АЛТ, панкреатической амилазы, липазы, повышение содержания билирубина, общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Среднее изменение концентрации общего холестерина (натощак) составило 2 мг/дл, ЛПВП (натощак) - 4 мг/дл, ЛПНП (натощак) - 1 мг/дл и триглицеридов (натощак) - 7 мг/дл.

Общие: часто - усталость.

Описание отдельных побочных реакций

Перераспределение подкожной жировой клетчатки (ПЖК)

Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает перераспределение ПЖК (липодистрофию) у ВИЧ-инфицированных пациентов и проявляется потерей подкожного жира на периферии (верхние и нижние конечности) и лицевой области, повышение уровня жировой клетчатки во внутрибрюшинной и висцеральной областях, гипертрофию молочных желез и скопление подкожного жира в дорсоцервикальной области ("горб буйвола").

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита, только начавших получать комбинированную антиретровирусную терапию, на фоне восстановления работы иммунной системы может развиться воспалительный ответ на наличие оппортунистических агентов с появлением или обострением симптомов заболевания, ранее протекавшего бессимптомно (синдром восстановления иммунитета).

Пациенты, коинфицированные вирусом гепатита В и/или гепатита С

У пациентов, коинфицированных вирусом гепатита В или С, получавших Эдюрант, частота повышения уровня печеночных ферментов была выше, чем у пациентов только с ВИЧ-инфекцией. Фармакокинетическое действие рилпивирина у коинфицированных пациентов сопоставимо с таковым у пациентов без коинфекции.

Уровень креатинина в сыворотке крови

Увеличение креатинина в сыворотке крови наблюдалось в течение первых четырех недель терапии и оставалось стабильным вплоть до 48-й недели. Среднее изменение после 48 недель терапии составляло 0.09 мг/дл (диапазон: от - 0.20 мг/дл до 0.62 мг/дл). У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести отмеченное повышение уровня креатинина в сыворотке крови было сопоставимо с увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови у пациентов с нормальной функцией почек. Эти изменения были расценены как клинически незначимые, и ни один пациент не прекратил терапию по причине увеличения уровня креатинина в сыворотке крови.

Передозировка:

Данные по передозировке препарата у людей малочисленны.

Симптомы передозировки могут включать головную боль, тошноту, головокружение и/или необычные сновидения.

Лечение. Какого-либо специфического антидота не существует. Лечение включает применение общих мер поддерживающей терапии, включая контроль основных показателей жизнедеятельности и ЭКГ (интервал QT), а также мониторинг клинического состояния пациента. При наличии показаний для удаления не всосавшегося активного вещества возможно промывание желудка. С этой целью также возможен прием активированного угля. Поскольку рилпивирин характеризуется высокой связываемостью с белками плазмы, диализ в случае передозировки

неэффективен.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Не проводилось адекватных и хорошо контролируемых клинических или фармакокинетических исследований применения препарата Эдюрант с участием беременных женщин. В исследовании на животных признаков эмбриотоксичности или воздействия на репродуктивную функцию выявлено не было. Препарат Эдюрант следует применять при беременности лишь в том случае, если возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, проникает ли рилпивирин в грудное молоко кормящих женщин. В связи с риском заражения ВИЧ-инфекцией и возможным развитием нежелательных явлений у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не рекомендуется осуществлять грудное вскармливание во время приема препарата.

В связи с отсутствием адекватных и хорошо контролируемых клинических исследований применения препарата Эдюрант у беременных женщин, **женщинам детородного возраста** рекомендуется использование эффективных средств контрацепции во время приема препарата.

Данные о воздействии рилпивирина на репродуктивную функцию отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм рилпивирина

Рилпивирин метаболизируется с участием изоферментов системы цитохрома P450 (CYP)3A, поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют или ингибируют CYP3A, влияют на выведение рилпивирина.

Одновременный прием препарата Эдюрант и лекарственных препаратов, способных индуцировать CYP3A, может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и снизить терапевтический эффект рилпивирина.

Одновременный прием препарата Эдюрант лекарственных препаратов, которые ингибируют CYP3A, может привести к повышению концентрации рилпивирина в плазме крови.

Одновременный прием препарата Эдюрант и лекарственных препаратов, повышающих уровень pH в желудке, может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме крови и к возможному снижению терапевтического действия рилпивирина.

Влияние рилпивирина на метаболизм других лекарственных средств

Маловероятно, что препарат Эдюрант, принимаемый в дозе 25 мг 1 раз/сут оказывает клинически значимый эффект на выведение лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментами цитохрома P450.

Лекарственное взаимодействие рилпивирина при одновременном приеме с лекарственными препаратами представлено в таблице 1 (повышение обозначается - ↑, понижение - ↓, отсутствие изменений - ↔, не применимо - НП, доверительный интервал - ДИ).

Таблица 1. Лекарственное взаимодействие и рекомендации по подбору дозы.

Лекарственные препараты	**Воздействие на фармакокинетические показатели лекарственных препаратов Метод наименьших квадратов Среднее отношение (90% ДИ; 1.00=отсутствие эффекта)**	**Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами**
Противовирусные препараты		
Антиретровирусные средства		
НИОТ/НтИОТ		
Диданозин*# 400 мг/сут	AUC диданозина ↑ 1.12 (0.99-1.27) C_{min} диданозина НП C_{max} диданозина ↔ 0.96 (0.80-1.14) AUC рилпивирина ↔ 1.00 (0.95-1.06) C_{min} рилпивирина ↔1.00 (0.92-1.09) C_{max} рилпивирина ↔ 1.00 (0.90-1.10)	При одновременном приеме препарата Эдюрант с диданозином коррекции дозы не требуется. Диданозин следует принимать натощак, и, как минимум, за 2 ч до через 4 ч после приема рилпивирина.
Тенофовир*# 300 мг/сут	AUC тенофовира ↑ 1.23 (1.16-1.31) C_{min} тенофовира ↑ 1.24 (1.10-1.38)	При одновременном приеме препарата Эдюрантс тенофовиром коррекции

	C_{max} тенофовира ↔ 1.19 (1.06-1.34) AUC рилпивирина ↔ 1.01 (0.87-1.18) C_{min} рилпивирина ↔ 0.99 (0.83-1.16) C_{max} рилпивирина ↔ 0.96 (0.81-1.13)	дозы не требуется.
Другие НИОТ (абакавир, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин)	Не изучалось	С учетом различных путей выведения рилпивирина и других НИОТ клинически значимых лекарственных взаимодействий между этими лекарственными препаратами и рилпивирином не предполагается.
ННИОТ		
Делавирдин, эфавиренз, этравирин, невирапин	Не изучалось	Не рекомендуется принимать Эдюрант одновременно с другими ННИОТ.
Ингибиторы протеазы - усиленные низкой дозой ритонавира		
Дарунавир/ритонавир[*#] 800/100 мг/сут	AUC даруновира ↔ 0.89 (0.81-0.99) C_{min} даруновира ↓ 0.89 (0.68-1.16) C_{max} даруновира ↔ 0.90 (0.81-1.00) AUC рилпивирина ↑ 2.30 (1.98-2.67) C_{min} рилпивирина ↑ 2.78 (2.39-3.24) C_{max} рилпивирина ↑ 1.79 (1.56-2.06)	При одновременном приеме препарата Эдюрант с дарунавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентрации рилпивирина в плазме крови (ингибирование изофермента CYP3A). При одновременном приеме рилпивирина с дарунавиром/ритонавиром коррекции дозы не требуется.
Лопинавир/ритонавир (мягкие желатиновые капсулы)[*#] 400/100 мг 2 раза/сут	AUC лопинавира ↔ 0.99 (0.89-1.10) C_{min} лопинавира ↓ 0.89 (0.73-1.08) C_{max} лопинавира ↔ 0.96 (0.88-1.05) AUC рилпивирина ↑ 1.52 (1.36-1.70) C_{min} рилпивирина ↑ 1.74 (1.46-2.08) C_{max} рилпивирина ↑ 1.29 (1.18-1.40)	При одновременном приеме препарата Эдюрант с лопинавиром/ритонавиром может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови (ингибирование фермента CYP3A). При одновременном приеме рилпивирина с лопинавиром/ритонавиром коррекции дозы не требуется.
Другие усиленные ингибиторы протеазы (атазанавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир, типранавир/ритонавир)	Не изучалось	При одновременном приеме препарата Эдюрант с усиленными ингибиторами протеазы может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови (ингибирование фермента CYP3A). Существует низкая вероятность того, что рилпивирин окажет воздействие на концентрации одновременно вводимых ингибиторов протеаз в плазме крови.
Ингибиторы протеазы - без усиления ритонавиром		
Фармакологически не усиленные ингибиторы протеаз (атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир)	Не изучалось	При одновременном приеме препарата Эдюрант с усиленными ингибиторами протеазы может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови (ингибирование фермента CYP3A). Существует низкая вероятность того, что рилпивирин окажет воздействие на концентрации одновременно принимаемых ингибиторов протеазы в плазме крови.
Антагонисты CCR5		
Маравирок	Не изучалось	При одновременном приеме рилпивирина и маравирока клинически значимых взаимодействий не ожидается.
Ингибитор интегразы ВИЧ		
Ралтегравир	AUC ралтегравира ↑ 9% C_{max} ралтегравира ↑ 10% C_{min} ралтегравира ↑ 27% ↔ AUC рилпивирина ↔ C_{max} рилпивирина ↔ C_{min} рилпивирина	Не требуется коррекции доз при одновременном приеме с ралтегравиром.
Другие противовирусные препараты		
Рибавирин	Не изучалось	При одновременном приеме рилпивирина и рибавирином клинически значимых взаимодействий не ожидается.
Телапревир (750 мг каждые 8 ч)	AUC телапревира ↓ 5% C_{max} телапревира ↓ 3%	Одновременный прием телапревира с препаратом Эдюрант может вызвать

	C_{min} телапревира ↓ 11% AUC рилпивирина ↑ 78% C_{max} рилпивирина ↑ 49% C_{min} рилпивирина ↑ 93%	повышение концентрации рилпивирина в плазме крови (за счет ингибирования изофермента CYP3A). Не требуется коррекции доз телапревира и рилпивирина при одновременном приеме.
Другие лекарственные препараты		
Антиаритмические средства		
Дигоксин (разовая доза 0.5 мг)	↔ AUC ↔ C_{max}	Не требуется коррекции доз при одновременном приеме с дигоксином.
Противосудорожные средства		
Карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин	Не изучалось	Не следует принимать препарат Эдюрант в комбинации с данными противосудорожными средствами, т.к. это может привести к снижению концентрации рилпивирина в плазме крови (индукция изофермента CYP3A4), что может вызвать снижение терапевтической эффективности препарата Эдюрант.
Противогрибковые препараты группы азолов		
Кетоконазол*# 400 мг/сут	AUC кетоконазола ↓ 0.76 (0.70-0.82) C_{min} кетоконазола ↓ 0.34 (0.25-0.46) C_{max} кетоконазола ↔ 0.85 (0.80-0.90) AUC рилпивирина ↑ 1.49 (1.31-1.70) C_{min} рилпивирина ↑ 1.76 (1.57-1.97) C_{max} рилпивирина ↑ 1.30 (1.13-1.48)	При одновременном приеме препарата Эдюрант с кетоконазолом может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови (ингибирование фермента CYP3A). При одновременном приеме рилпивирина с кетоконазолом коррекции дозы не требуется.
Флуконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол	Не изучалось	При одновременном приеме препарата Эдюрант с противогрибковыми препаратами группы азолов может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови (ингибирование фермента CYP3A). При одновременном приеме рилпивирина с такими препаратами коррекции дозы не требуется.
Противотуберкулезные препараты		
Рифабутин*# 300 мг/сут	AUC рифабутина ↔ 1.03 (0.97-1.09) C_{min} рифабутина ↔ 1.01 (0.94-1.09) C_{max} рифабутина ↔ 1.03 (0.93-1.14) AUC 25-O-дезацетилрифабутина ↔ 1.07 (1.02-1.11) C_{min} 25-O-дезацетилрифабутина ↔ 1.12 (1.03-1.22) C_{max} 25-O-дезацетилрифабутина ↔ 1.07 (0.98-1.17) AUC рилпивирина ↑ 0.54 (0.50-0.58) C_{min} рилпивирина ↑ 0.51 (0.48-0.54) C_{max} рилпивирина ↑ 0.65 (0.58-0.74)	Не следует применять Эдюрант в комбинации с рифабутином, т.к. это может привести к снижению уровней рилпивирина в плазме крови (индукция ферментов CYP3A4) и, в свою очередь, вызвать утрату терапевтического эффекта рилпивирина.
Рифампицин*# 600 мг/сут	AUC рифампицина ↔ 0.99 (0.92-1.07) C_{min} рифампицина НП C_{max} рифампицина ↔ 1.02 (0.93-1.12) AUC 25-O-дезацетилрифампицина ↓ 0.91 (0.77-1.07) C_{min} 25-O-дезацетилрифампицина НП C_{max} 25-O-дезацетилрифампицина ↔ 1.00 (0.87-1.15) AUC рилпивирина ↓ 0.20 (0.18-0.23) C_{min} рилпивирина ↓ 0.11 (0.10-0.13) C_{max} рилпивирина ↓ 0.31 (0.27-0.36)	Не следует применять Эдюрант в комбинации с рифампицином, т.к. это может привести к снижению уровней рилпивирина в плазме крови (индукция ферментов CYP3A4) и, в свою очередь, вызвать утрату терапевтического эффекта рилпивирина.
Рифапентин	Не изучалось	Не следует применять Эдюрант в комбинации с рифапентином, т.к. это может привести к снижению уровней рилпивирина в плазме крови (индукция ферментов CYP3A4) и, в свою очередь, вызвать утрату терапевтического эффекта рилпивирина.
Антибиотики группы макролидов		
Кларитромицин, эритромицин	Не изучалось	При одновременном приеме препарата Эдюрант с кларитромицином,

		эритромицином и тролеандомицином может наблюдаться повышение концентраций рилпивирина в плазме крови (ингибирование фермента CYP3A). По возможности следует назначать альтернативные препараты, например азитромицин.
ГКС		
Дексаметазон (системный)	Не изучалось	Не следует применять Эдюрант в комбинации с дексаметазоном системного действия, т.к. это может привести к значительному снижению уровней рилпивирина в плазме крови (индукция изофермента CYP3A4) и, в свою очередь, вызвать утрату терапевтического эффекта рилпивирина. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов, особенно при длительном применении.
Ингибиторы протоновой помпы		
Омепразол[*#] 20 мг/сут	AUC омепразола ↓ 0.86 (0.76-0.97) C_{min} омепразола НП C_{max} омепразола ↓ 0.86 (0.68-1.09) AUC рилпивирина ↓ 0.60 (0.51-0.71) C_{min} рилпивирина ↓ 0.67 (0.58-0.78) C_{max} рилпивирина ↓ 0.60 (0.48-0.73)	Не следует применять Эдюрант в комбинации с омепразолом, т.к. это может привести к снижению уровня рилпивирина в плазме крови (повышение уровня pH) и, в свою очередь вызвать утрату терапевтического эффекта рилпивирина.
Лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол	Не изучалось	Не следует применять Эдюрант в комбинации с ингибиторами протонного насоса, т.к. это может привести к значительному снижению уровня рилпивирина в плазме крови (повышение уровня pH), и, в свою очередь, вызвать утрату терапевтического эффекта рилпивирина.
Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов		
Фамотидин[*#] Однократная доза 40 мг, принимаемая за 12 ч до рилпивирина	AUC рилпивирина ↓ 0.91 (0.78-1.07) C_{min} рилпивирина НП C_{max} рилпивирина ↔ 0.99 (0.84-1.16)	Эдюрант следует применять с осторожностью при назначении одновременно с антагонистами H_2-рецепторов, поскольку это может привести к значительному снижению уровня рилпивирина в плазме крови в связи с повышением уровня pH в желудке. Антагонисты H_2-рецепторов следует принимать как минимум за 12 ч до или через 4 ч после приема рилпивирина.
Фамотидин[*#] Однократная доза 40 мг, принимаемая за 2 ч до рилпивирина	AUC рилпивирина ↓ 0.24 (0.20-0.28) C_{min} рилпивирина НП C_{max} рилпивирина ↔ 0.15 (0.12-0.19)	
Фамотидин[*#] Однократная доза 40 мг, принимаемая за 4 ч до рилпивирина	AUC рилпивирина ↑ 1.13 (1.01-1.27) C_{min} рилпивирина НП C_{max} рилпивирина ↔ 1.21 (1.06-1.39)	
Циметидин, низатидин, ранитидин	Не изучалось	
Антацидные средства		
Антацидные средства (алюминия или магния гидроксид, кальция карбонат)	Не изучалось	Эдюрант следует применять с осторожностью одновременно с антацидными средствами поскольку это может привести к значительному снижению уровня рилпивирина в плазме крови в связи с повышением уровня pH в желудке. Антациды могут быть введены как минимум за 2 ч до или через 4 ч после приема рилпивирина.
Опиоидные анальгетики		
Метадон[*] 60-100 мг/сут Индивидуально подобранная доза	AUC метадона R(-) ↓ 0.84 (0.74-0.95) C_{min} метадона R(-) ↓ 0.78 (0.67-0.91) C_{max} метадона R(-) ↓ 0.86 (0.78-0.95) AUC рилпивирина ↔* C_{min} рилпивирина ↔* C_{max} рилпивирина ↔* * с учетом данных по группам исторического контроля	При одновременном введении метадона с препаратом Эдюрант коррекции дозы не требуется. Тем не менее, рекомендуется клинический мониторинг в связи с необходимостью коррекции режима поддерживающей терапии метадоном у некоторых пациентов.
Лекарственные препараты растительного происхождения		
Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)	Не изучалось	Эдюрант следует применять с осторожностью одновременно с

		препаратами на основе зверобоя, поскольку это может привести к значительному снижению уровня рилпивирина в плазме крови (повышение уровня pH), что, в свою очередь, приведет к потере терапевтического эффекта рилпивирина.
Анальгетики		
Парацетамол*# 500 мг однократная доза	AUC парацетамола ↔ 1.03 (0.95-1.13) C_{min} парацетамола НП C_{max} парацетамола ↔ 0.98 (0.85-1.13) AUC рилпивирина ↔ 1.16 (1.10-1.22) C_{min} рилпивирина ↔ 1.26 (1.16-1.38) C_{max} рилпивирина ↔ 1.09 (1.01-1.18)	При одновременном приеме препарата Эдюрант с парацетамолом коррекции дозы не требуется.
Эстрогенсодержащие контрацептивные средства		
Этинилэстрадиол*# 0.035 мг/сут Норэтиндрон*# 1 мг/сут	AUC этинилэстрадиола ↔ 1.14 (1.10-1.19) C_{min} этинилэстрадиола ↔ 1.09 (1.03-1.16) C_{max} этинилэстрадиола ↑ 1.17 (1.06-1.30) AUC норэтиндрона ↔ 0.89 (0.84-0.94) C_{min} норэтиндрона ↔ 0.99 (0.90-1.08) C_{max} норэтиндрона ↔ 0.94 (0.83-1.06) AUC рилпивирина ↔* C_{min} рилпивирина ↔* C_{max} рилпивирина ↔* * с учетом данных группы исторического контроля	При одновременном приеме препарата Эдюрант с контрацептивными средствами, содержащими эстроген и прогестерон, коррекции дозы не требуется.
Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы		
Аторвастатин*# 40 мг/сут	AUC аторвастатина ↔ 1.04 (0.97-1.12) C_{min} аторвастатина ↓ 0.85 (0.69-1.03) C_{max} аторвастатина ↑ 1.35 (1.08-1.68) AUC рилпивирина ↔ 0.90 (0.81-0.99) C_{min} рилпивирина ↔ 0.90 (0.84-0.96) C_{max} рилпивирина ↓ 0.91 (0.79-1.06)	При одновременном приеме препарата Эдюрант с аторвастатином коррекции дозы не требуется.
Флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин	Не изучалось	При одновременном приеме препарата Эдюрант с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы коррекции дозы не требуется.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)		
Силденафил 50 мг однократная доза	AUC силденафила ↔ 0.97 (0.87-1.08) C_{min} силденафила НП C_{max} силденафила ↔ 0.93 (0.80-1.08) AUC рилпивирина ↔ 0.98 (0.92-1.05) C_{min} рилпивирина ↔ 1.04 (0.98-1.09) C_{max} рилпивирина ↔ 0.92 (0.85-0.99)	При одновременном приеме препарата Эдюрант с силденафилом коррекции дозы не требуется
Варденафил, тадалафил	Не изучалось	При одновременном приеме препарата Эдюрант с ингибиторами ФДЭ-5 коррекции дозы не требуется.

*Взаимодействие между препаратом Эдюрант и лекарственным препаратом изучалось в ходе клинического исследования. Все остальные лекарственные взаимодействия предполагаются.

#Данное исследование взаимодействия лекарственных препаратов выполнялось при приеме препарата Эдюрант в дозе, превышающей рекомендуемую. Рекомендации по дозированию относятся к рекомендуемой дозе препарата Эдюрант 25 мг 1 раз/сут.

Мужская и женская контрацепция

Вероятность снижения эффективности пероральных контрацептивов при одновременномп риеме с препаратом Эдюрант низка. Коррекции дозы контрацептивных средств на основе эстрогена и/или прогестерона при одновременном приеме с препаратом Эдюрант не требуется.

Лекарственные препараты, удлиняющие интервал QT

Данные о потенциальном взаимодействии рилпивирина и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, ограничены. В исследовании с участием здоровых добровольцев выяснилось, что рилпивирин в высоких дозах (75 мг 1 раз/сут и 300 мг
1 раз/сут) удлиняет интервал QT на ЭКГ. В связи с этим препарат Эдюрант следует с осторожностью применять в сочетании с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Особые указания и меры предосторожности:

Пациентов следует проинформировать о том, что с помощью текущей терапии антиретровирусными средствами ВИЧ-инфекцию нельзя излечить, а также нельзя предупредить заражение ВИЧ-инфекцией через кровь или посредством полового контакта. Следует принимать необходимые меры предосторожности для предупреждения заражения ВИЧ-инфекцией.

Перед началом терапии препаратом Эдюрант следует принять во внимание следующее: у участников исследования, получавших препарат Эдюрант, с РНК ВИЧ-1 свыше 100 000 копий/мл на момент начала терапии чаще отмечалось отсутствие вирусологического ответа, по сравнению с пациентами, у которых на момент начала терапии показатели РНК ВИЧ-1 были меньше 100 000 копий. Наблюдаемая вирусологическая неэффективность при лечении препаратом Эдюрант приводила к более высокой частоте формирования резистентности к препаратам класса ННИОТ. У пациентов с наблюдаемой вирусологической неудачей, получавших терапию препаратом Эдюрант, чаще развивалась резистентность к ламивудину/эмтрицитабину, по сравнению с пациентами с наблюдаемой вирусологической неэффективностью получавшими препарат эфавиренз.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует проявить осторожность при назначении препарата Эдюрант в сочетании с другими лекарственными препаратами, которые могут снизить терапевтический эффект рилпивирина.

Депрессивные расстройства

Известны случаи возникновения депрессивных расстройств (ухудшение настроения, депрессия, дисфория, глубокая депрессия, неустойчивость поведения, негативные мысли, суицидальное мышление, суицидальные попытки) на фоне приема препарата Эдюрант. Большинство случаев были выражены в легкой или средней степени тяжести. В случае возникновения у пациента симптомов депрессии средней степени тяжести пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью для того, чтобы установить, связано ли возникновение этих симптомов с приемом препарата Эдюрант. В случае если связь с приемом препарата доказана, следует оценить риск по сравнению с пользой от продолжения терапии.

Перераспределение подкожной жировой клетчатки

Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать перераспределение подкожной жировой клетчатки (липодистрофию) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Точный механизм возникновения и отдаленные последствия этого явления в настоящее время не известны. Предполагается, что существует связь между развитием висцерального липоматоза и приемом ингибиторов протеазы, а также между липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ). Повышенный риск развития липодистрофии связан с такими индивидуальными факторами, как пожилой возраст, а также факторами, имеющими отношение к приему лекарственных средств, например, более длительный курс антиретровирусной терапии и связанные с этим нарушения метаболизма. Клинический осмотр пациентов должен включать оценку физических признаков перераспределенияподкожного жира.

Синдром восстановления иммунитета

К началу антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиться воспалительный ответ на наличие бессимптомных оппортунистических агентов с появлением или обострением симптомов заболевания ранее протекавшего бессимптомно (синдром восстановления иммунитета), что может потребовать дальнейшего тщательного наблюдения и лечения. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель после начала лечения. Похожие примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистную пневмонию. Следует оценить любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, назначить лечение.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами

Эдюрант не оказывает влияния или оказывает незначительное воздействие на способность водить автотранспорт и управлять механизмами.

При нарушениях функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы препарата Эдюрант не требуется.

При нарушениях функции печени

У пациентов с легким или умеренно выраженным нарушением функции печени (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата не требуется. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

Применение в пожилом возрасте

Коррекции дозы препарата Эдюрант® у пожилых пациентов не требуется.

Применение в детском возрасте

На данный момент недостаточно данных о безопасности и эффективности применения препарата Эдюрант у детей до 18 лет. Поэтому, пока клинические данные о безопасности и эффективности применения препарата у детей не будут получены, не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов

Условия хранения:

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке для защиты от прямых солнечных лучей, в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Edyurant