МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП-006559-111120
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭФТЕНЛА

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эфтенла

Группировочное наименование: ламивудин + тенофовир + эфавиренз

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

Действующие вещества:	
Ламивудин	300 мг
Тенофовира дизопроксила фумарат	300 мг
Эфавиренз	600 мг
Вспомогательные вещества:	
Гипролоза	16 мг
Кремния диоксид коллоидный	6 мг
Натрия стеарилфумарат	12 мг
Кроскармеллоза натрия	87 мг
Натрия лаурилсульфат	15 мг
Целлюлоза микрокристаллическая 101	124 мг
Масса таблетки (без оболочки):	1460 мг
Пленочная оболочка:	40 мг
Состав оболочки:	
Гипромеллоза Е5 (гидроксипропилметилцеллюлоза (Е5))	29 мг
Макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000)	4,4 мг
Полисорбат 80	0,4 мг
Титана диоксид	6,2 мг
Масса таблетки (с оболочкой):	1500 мг

Описание

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство

Код АТХ: J05AR11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эфтенла - это комбинированный препарат с фиксированной дозой эфавиренза, ламивудина и тенофовира дизопроксил фумарата.

Ламивудин

Механизм действия

Ламивудин – аналог нуклеозидов, обладающий активностью в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вируса гепатита В (HBV). Ламивудин подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием активного производного — ламивудина 5'-трифосфата. Основной механизм его действия – блокирование синтеза цепи в процессе обратной транскрипции ВИЧ. Трифосфат обладает селективной ингибирующей активностью в отношении репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro,* а также активностью в отношении резистентных к зидовудину клинических изолятов ВИЧ. Не наблюдались антагонистические эффекты *in vitro* при одновременном применении ламивудина и других антиретровирусных препаратов (исследованные вещества: абакавир, диданозин, невирапин и зидовудин).

Резистентность

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена заменой аминокислоты M184V вблизи активного центра вирусной обратной транскриптазы (ОТ). Данный вариант мутации встречается как в условиях *in vitro,* так и у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, получавших антиретровирусную терапию, включающую ламивудин. При мутации M184V значительно снижается чувствительность к ламивудину и уменьшается способность вируса к репликации *in vitro.* В исследованиях *in vitro* было установлено, что резистентные к зидовудину изоляты вируса могут становиться чувствительными к его действию, если у этих изолятов одновременно развивается резистентность к ламивудину. Однако клиническое значение этих данных до настоящего времени не определено.

Данные *in vitro,* как правило, указывают на то, что продолжение применения ламивудина в составе антиретровирусной терапии, несмотря на развитие мутации M184V, может привести к появлению остаточной антиретровирусной активности (вероятно, в результате ухудшения репликативной способности вируса). Клиническая значимость этих результатов не установлена. В действительности, доступные клинические данные очень ограничены и не позволяют сделать однозначный вывод в этой области. В любом случае, начало применения НИОТ, к которым вирус все еще чувствителен, всегда должно быть более предпочтительным, чем продолжение терапии ламивудином. Таким образом, продолжение

терапии ламивудином, несмотря на появление мутации M184V, следует рассматривать только в случае отсутствия других активных НИОТ.

Мутация ОТ M184V приводит к развитию перекрестной резистентности только к антиретровирусным препаратам класса нуклеозидных ингибиторов. Зидовудин и ставудин сохраняют антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину. Абакавир сохраняет антиретровирусную активность в отношении штаммов ВИЧ-1, резистентных к ламивудину и обладающих только мутацией M184V. Штаммы с мутацией ОТ M184V демонстрируют менее чем 4-кратное снижение чувствительности к диданозину; клиническое значение этих данных неизвестно. Тесты на чувствительность *in vitro* не были стандартизованы, и их результаты могут варьировать в зависимости от методологических факторов.

In vitro ламивудин оказывает слабое цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, на устойчивые лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии и ряд клеток-предшественников костного мозга.

Тенофовира дизопроксила фумарат

Механизм действия

Тенофовира дизопроксила фумарат – это фумаратная соль пролекарства тенофовира дизопроксила. Тенофовира дизопроксил всасывается и преобразуется в активное вещество тенофовир, которое является аналогом нуклеозид монофосфата (нуклеотида). Затем тенофовир преобразуется в активный метаболит, тенофовира дифосфат, который является облигатным терминатором цепи, с помощью конструктивно экспрессированных клеточных ферментов. Тенофовира дифосфат имеет внутриклеточный период полувыведения 10 часов в активированных мононуклеарных клетках периферической крови и 50 часов в состоянии покоя. Тенофовира дифосфат ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и полимеразу вируса гепатита В (ВГВ) путем конкуренции за прямое связывание с активным участком фермента с природным субстратом дезоксирибонуклеотида и обрывом цепи ДНК после встраивания в нее. Тенофовира дифосфат является слабым ингибитором клеточных полимераз α, β и γ. В анализах *in vitro* тенофовир при концентрациях до 300 мкмоль/л также показал отсутствие влияния на синтез митохондриальной ДНК или на продукцию молочной кислоты.

Активность против ВИЧ

Активность против ВИЧ in vitro

Концентрация тенофовира, необходимая для 50% ингибирования (EC_{50} - 50% эффективная концентрация) лабораторного штамма ВИЧ-$_{IIIB}$ дикого типа составляет 1-6 мкмоль/л в

линии лимфоидных клеток и 1,1 мкмоль/л - против первичных изолятов ВИЧ-1 подтипа В в мононуклеарных клетках периферической крови. Тенофовир также активен против ВИЧ-1 подтипов A, C, D, E, F, G и O. а также против $ВИЧ_{BaL}$ в первичных моноцитах/макрофагах. Тенофовир также проявляет активность *in vitro* против ВИЧ-2 с 50% эффективной концентрацией EC_{50} в 4,9 мкмоль/л в клетках линии МТ-4.

Резистентность ВИЧ

Штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к тенофовиру и мутацией K65R в гене обратной транскриптазы были выделены *in vitro* и у некоторых пациентов. Следует избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, у которых обнаружены штаммы с мутацией K65R (см. раздел «Особые указания»). Кроме того, под воздействием тенофовира происходит селекция штаммов с заменой K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, что приводит к незначительному снижению чувствительности к тенофовиру.

Активность против ВГВ

Активность против ВГВ in vitro

Антивирусную активность тенофовира против ВГВ *in vitro* оценивали на клеточной линии HepG2 2.2.15. Значения EC_{50} для тенофовира находились в пределах от 0,14 до 1,5 мкмоль/л, а значения CC_{50} (50% цитотоксичная концентрация) превышали 100 мкмоль/л.

Резистентность ВГВ

Не было обнаружено мутаций в полимеразе ВГВ, связанных с резистентностью к тенофовира дизопроксила фумарату. В клеточных моделях, варианты ВГВ экспрессирующие замещения rtVl 73L, rtL180M и rtM204I/V, связанные с резистентностью к ламивудину и телбивудину, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 0,7 - 3,4 раза превышающую чувствительность вируса дикого типа.

Штаммы ВГВ, экспрессирующие замещения rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V, связанные с резистентностью к энтекавиру, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 0.6-6.9 раза большую, чем вирус дикого типа. Штаммы ВГВ, экспрессирующие замещения rtA181V и rtN236T, связанные с устойчивостью к адефовиру, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 2,9 - 10 раз большую, чем вирус дикого типа. Вирусы, содержащие замену rtA181T, оставались чувствительными к тенофовиру. величины EC_{50} были в 1,5 раза больше, чем у вируса дикого типа.

Эфавиренз

Механизм действия

Эфавиренз представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

(ННИОТ) ВИЧ-1. Эфавиренз является неконкурентным ингибитором ВИЧ-1 обратной транскриптазы (ОТ) и существенно не ингибирует ВИЧ-2 ОТ и ДНК-полимеразы (а, 0, *у* и 5) клеток человека.

Противовирусная активность

Противовирусная эффективность эфавиренза *in vitro* оценивалась на лимфобластных клеточных линиях, мононуклеарных клетках периферической крови и культурах макрофагов/моноцитов. Ингибирующая концентрация (ИК) эфавиренза, необходимая для 90-95% ингибирования (ИК90.95) штаммов дикого типа или лабораторных клинических изолятов, резистентных к зидовудину, находится в пределах от 0,46 до 6,8 нмоль/л.

Резистентность

Противовирусная эффективность эфавиренза в клеточной культуре в отношении разновидностей вируса с заменами аминокислот в ОТ в положениях 48, 108, 179, 181 или 236, а также в отношении разновидностей с заменами аминокислот в протеазе, была аналогична таковой в отношении вирусных штаммов дикого типа. Единственными заменами, которые привели к появлению наибольшей резистентности к эфавирензу в клеточной культуре, являются замена лейцина на изолейцин в положении 100 (L100I, 17-22-кратное увеличение резистентности) и лизина на аспарагин в положении 103 (K103N, 18-33-кратное увеличение резистентности). Более чем 100-кратное уменьшение восприимчивости вирусов к препарату наблюдалось в отношении разновидностей ВИЧ, экспрессирующих замену K103N в дополнение к другим аминокислотным заменам в ОТ.

Замена K103N являлась наиболее часто наблюдаемой заменой в ОТ вирусных штаммов, полученных от пациентов, у которых наблюдалось существенное увеличение количества вирусных частиц в плазме крови (возвратная виремия) в клинических исследованиях применения эфавиренза в комбинации с индинавиром или в комбинации с зидовудином и ламивудином. Данная мутация наблюдалась у 90% пациентов с неэффективностью терапии эфавирензом. Также, хотя и реже, и часто только в комбинации с K103N, наблюдались замены в ОТ в положениях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 и 225. Тип аминокислотных замен в ОТ, связанных с устойчивостью к эфавирензу, не зависел от других противовирусных препаратов, применявшихся в комбинации с эфавирензом.

Перекрестная резистентность

Изучение профилей перекрестной резистентности эфавиренза, невирапина и делавирдина на клеточных культурах показало, что замена K103N приводит к потере восприимчивости

ко всем трем ННИОТ. Два из трех исследованных устойчивых к делавирдину клинических изолятов обладали перекрестной резистентностью к эфавирензу и содержали замену K103N. Третий изолят, имеющий замену в ОТ в положении 236, не обладал перекрестной резистентностью к эфавирензу. Вирусные изоляты, выделенные из мононуклеаров периферической крови пациентов, включенных в клинические исследования эфавиренза, у которых терапия была неэффективна (возвратная виремия), были исследованы в отношении восприимчивости к ННИОТ. Тринадцать изолятов, которые предварительно были охарактеризованы как устойчивые к эфавирензу, оказались также устойчивыми к невирапину и делавирдину. Обнаружилось, что пять из этих устойчивых к ННИОТ изолятов содержали замену K103N или замену валина на изолейцин в положении 108 (VI081) в ОТ. Среди протестированных изолятов после неэффективной терапии эфавирензом три изолята остались чувствительными как к эфавирензу, так и к невирапину и делавирдину, на клеточных культурах.

Вероятность перекрестной резистентности между эфавирензом и ингибиторами протеазы является низкой вследствие различия ферментов-мишеней. Наличие перекрестной резистентности между эфавирензом и нуклеозидными ингибиторами ОТ (НИОТ) также маловероятно вследствие различия участков связывания с мишенью и механизмов действия.

<u>Фармакокинетика</u>

Ламивудин

Всасывание

Ламивудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность ламивудина у взрослых после приема внутрь обычно составляет 80-85%. После приема внутрь среднее время (t_{max}) достижения максимальной концентрации ламивудина в сыворотке крови (C_{max}) составляет около 1 ч. На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев, при приеме терапевтической дозы 150 мг два раза в сутки средняя (КВ - коэффициент вариации) равновесная концентрация C_{max} и C_{min} ламивудина в плазме крови составляет 1,2 мкг/мл (24%) и 0,09 мкг/мл (27%) соответственно. Средняя (КВ) AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») в интервале между приемами 12 ч составляет 4,7 мкг^{x}ч/мл (18%). При терапевтической дозе 300 мг один раз в сутки средняя (КВ) равновесная концентрация C_{max}, C_{min} и AUC в интервале между приемами 24 ч составляют 2,0 мкг/мл (26%), 0,04

мкг/мл (34%) и 8,9 мкг^{x}ч/мл (21%) соответственно.

Таблетка препарата Эфтенла с дозировкой ламивудина 150 мг биоэквивалентна таблетке с дозировкой 300 мг в отношении AUC_{∞}, C_{max} и t_{max}, значения указанных параметров для таблетки с дозировкой 150 мг и 300 мг отличаются пропорционально дозе. Применение препарата Эфтенла в форме таблеток биоэквивалентно применению ламивудина в форме раствора для приема внутрь в отношении AUC_{∞} и C_{max} у взрослых пациентов. Между взрослыми пациентами и детьми наблюдались различия в степени всасывания (см. «Особые группы пациентов»).

Прием ламивудина вместе с пищей вызывает увеличение t_{max} и снижение C_{max} (на 47%), однако не влияет на общую степень абсорбции ламивудина (рассчитанную на основании величины AUC).

Не ожидается, что прием измельченных таблеток с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости повлияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на клинический эффект. Этот вывод основан на физико-химических и фармакокинетических данных при условии, что пациент измельчает и смешивает с пищей или жидкостью 100% таблетки, и принимает незамедлительно.

Совместное применение зидовудина приводит к увеличению экспозиции зидовудина на 13% и увеличению максимальной концентрации в плазме крови на 28%. Это явление не считается значимым для безопасности пациентов и, следовательно, не требует коррекции доз.

Распределение

По данным клинических исследований при внутривенном введении средний объем распределения ламивудина составляет 1,3 л/кг, а наблюдаемый период полувыведения — 5-7 ч. Средний системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/ч/кг, большую часть которого составляет почечный клиренс через систему транспорта органических катионов (более 70%).

Ламивудин проявляет линейную фармакокинетику при применении в терапевтическом диапазоне доз и низкую степень связывания с основным белком плазмы крови - альбумином (< 16%-36% по сравнению с сывороточным альбумином в исследованиях *in vitro).*

Ограниченные данные указывают на то, что ламивудин проникает в центральную нервную систему и спинномозговую жидкость (СМЖ). Через 2-4 ч после перорального приема соотношение концентрации ламивудина в СМЖ и сыворотке крови в среднем составляло приблизительно 0,12. Истинная степень проникновения, а также связь с клинической эффективностью неизвестны.

Биотрансформация

Активная форма ламивудина — внутриклеточный ламивудина трифосфат — обладает более длительным конечным периодом полувыведения из клеток (16-19 ч) по сравнению с периодом полувыведения его из плазмы крови (5-7 ч). Согласно данным, полученным у 60 взрослых здоровых добровольцев, фармакокинетические параметры ламивудина в равновесном состоянии при приеме в дозе 300 мг один раз в сутки эквивалентны таковым при приеме в дозе 150 мг два раза в сутки в отношении AUC_{24} и C_{max} для внутриклеточного ламивудина трифосфата.

Ламивудин преимущественно выводится в неизмененном виде почками. Метаболические взаимодействия ламивудина с другими лекарственными препаратами маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (5-10%) и низкой степени связывания с белками плазмы крови.

Выведение

В исследованиях с участием пациентов с почечной недостаточностью было показано, что нарушение функции почек влияет на выведение ламивудина. Рекомендуемый режим дозирования для пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин приведен в разделе «Способ применения и дозы».

Взаимодействие с триметопримом - компонентом ко-тримоксазола - приводит к повышению экспозиции ламивудина на 40% при применении в терапевтических дозах. Тем не менее, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы не требуется. Следует тщательно оценивать возможность одновременного применения ко-тримоксазола с ламивудином у пациентов с почечной недостаточностью.

Особые группы пациентов

Дети

Абсолютная биодоступность ламивудина (примерно 58-66%) была ниже и более вариабельна у детей младше 12 лет. Прием ламивудина у детей в форме таблеток одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме таблеток обеспечивал более высокие значения AUC_{∞} и C_{max} ламивудина в плазме крови по сравнению с раствором для приема внутрь, принимаемым одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме раствора для приема внутрь. У детей, получавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, была достигнута экспозиция ламивудина в плазме крови, значения которой находились в диапазоне, полученном у взрослых пациентов. У детей, принимавших ламивудин в форме таблеток в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция ламивудина в плазме крови была выше, чем у детей, принимавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь, поскольку при приеме препарата в форме таблеток пациенты

получают более высокие дозы в пересчете на мг/кг массы тела, и ламивудин в форме таблеток характеризуется более высокой биодоступностью. Фармакокинетические исследования применения ламивудина у детей в форме раствора для приема внутрь и в форме таблеток показали, что прием препарата один раз в сутки эквивалентен по показателю AUC_{0-24} приему препарата два раза в сутки при одинаковой общей суточной дозе. Данные по фармакокинетике препарата у детей в возрасте младше 3 месяцев ограничены. У новорожденных на первой неделе жизни клиренс ламивудина при приеме внутрь был снижен по сравнению с детьми более старшего возраста, вероятно, вследствие незрелости выделительной функции почек и непостоянства показателей абсорбции. Таким образом, для достижения экспозиции, сходной с таковой у взрослых и детей, рекомендованная доза для новорожденных составляет 2 мг/кг два раза в сутки. Данные по применению препарата у новорожденных в возрасте старше 1 недели отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Данные по фармакокинетике ламивудина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие сниженного клиренса. Таким образом, пациентам с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин необходимо уменьшение дозы ламивудина.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о применении ламивудина у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени свидетельствуют о том, что нарушение функции печени существенно не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Беременность

Фармакокинетика ламивудина при беременности не отличается от его фармакокинетики в случае отсутствия беременности. Концентрация ламивудина в сыворотке крови детей при рождении была аналогична таковой в сыворотке крови матери и пуповинной крови на момент родоразрешения, что согласуется с данными о пассивном проникновении ламивудина через плаценту.

Тенофовира дизопроксила фумарат

Тенофовира дизопроксила фумарат - это растворимый в воде эфир пролекарства, который быстро преобразуется *in vivo* в тенофовир и формальдегид.

Тенофовир преобразуется внутриклеточно в тенофовира монофосфат и активный компонент - тенофовира дифосфат.

Всасывание

После приема внутрь ВИЧ-инфицированными пациентами тенофовира дизопроксила фумарат быстро всасывается и преобразуется в тенофовир. Прием многократных доз тенофовира дизопроксила фумарата с пищей ВИЧ-инфицированными пациентами приводило к средним (коэффициент вариации % [CV, %]) значениям для тенофовира C_{max}, AUC и C_{min} 326 (36,6%) нг/мл, 3324 (41,2%) нг·ч/мл и 64,4 (39,4%) нг/мл, соответственно. Максимальные концентрации тенофовира наблюдаются в сыворотке крови в пределах 1 часа после приема натощак и в пределах 2 часов при его приеме с пищей. При приеме тенофовира дизопроксила фумарата пациентами натощак биодоступность составляла приблизительно 25%. Прием тенофовира дизопроксила фумарата с богатой жирами пищей повышал биодоступность, при этом значение AUC тенофовира увеличивалось приблизительно на 40%, а C_{max} - приблизительно на 14%. После первой дозы тенофовира дизопроксила фумарата, полученной после приема богатой жирами пищи, медианное значение C_{max} в сыворотке было в диапазоне значений от 213 до 375 нг/мл. Однако, прием тенофовира дизопроксила фумарата с низкокалорийной пищей не оказывает существенного влияния на фармакокинетику тенофовира.

Распределение

После внутривенного применения равновесная концентрация распределения тенофовира оценивалась, приблизительно, в 800 мл/кг. После приема тенофовира дизопроксила фумарата внутрь, тенофовир распределяется во многие ткани, при этом наибольшие концентрации наблюдаются в почках, печени и в эпителии кишечника в разных его участках (доклинические исследования). *In vitro* связывание тенофовира с белками плазмы или сыворотки крови составляло менее 0,7 и 7,2 %, соответственно, в диапазоне концентраций тенофовира от 0,01 до 25 мкг/мл.

Метаболизм

Исследования *in vitro* показали, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами ферментов CYP450. Более того, при концентрациях, существенно превышающих (примерно в 300 раз) те, что наблюдаются *in vivo,* тенофовир не ингибировал *in vitro* лекарственный метаболизм, опосредованный какой-либо из основных изоформ CYP450 человека, участвующих в биотрансформации (CYP3A4. CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 или CYP1A1/2). Тенофовира дизопроксила фумарат при концентрации 100 мкмоль/л не оказывал влияния ни на одну из изоформ CYP450 за исключением CYP1A1/2. где наблюдалось небольшое (6%), но статистически значимое снижение метаболизма субстрата CYP1AI/2. На основании этой информации можно сделать вывод о малой вероятности возникновения клинически значимых взаимодействий между тенофовира дизопроксила фумаратом и лекарственными средствами, метаболизм которых опосредован

CYP450.

Выведение

Тенофовир выводится главным образом почками, как путем фильтрации, так и активной канальцевой транспортной системой, при этом после внутривенного введения приблизительно 70 - 80% дозы выводится в неизмененном виде с мочой. Общий клиренс оценивался приблизительно в 230 мл/ч/кг (приблизительно 300 мл/мин). Почечный клиренс оценивался приблизительно в 160 мл/ч/кг (около 210 мл/мин), что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что секреция канальцами является важной частью выведения тенофовира. После приема внутрь окончательный период полувыведения тенофовира составляет от 12 до 18 часов.

Исследованиями было установлено, что активная канальцевая транспортная система секреции включает поглощение тенофовира проксимальными клетками канальцев посредством органических анионных транспортеров человека (hOAT) 1 и 3. и выведение его в мочу с помощью белка-маркера мультилекарственной резистентности 4 (MRP 4).

Линейность-нелинейность

Показатели фармакокинетики тенофовира не зависели от дозы тенофовира дизопроксила фумарата в диапазоне от 75 до 600 мг и не изменялись при повторном введении при любом уровне доз.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

ВИЧ-1: Фармакокинетические параметры тенофовира в равновесном состоянии оценивали у 8 детей (возраст от 12 до 18 лет) с массой тела ≥ 35 кг, инфицированных ВИЧ-1. Средние (± SD) значения C_{max} и AUC_{tau} составляли 0,38 ± 0,13 мкг/мл и 3,39 ± 1,22 мкг ч/мл, соответственно. Экспозиция тенофовира, которая была достигнута у детей, получавших суточные дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата внутрь, соответствовала экспозициям, которые были достигнуты у взрослых, получавших разовые суточные дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата.

Хронический гепатит В: Равновесная экспозиция тенофовира у детей (возраст от 12 до 18 лет), инфицированных вирусом гепатита В. которые получали суточную дозу 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата внутрь соответствовала экспозициям, которые были достигнуты у взрослых, получавших разовые суточные дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата.

У детей младше 12 лет или у детей с нарушением функции почек исследования фармакокинетики 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата не проводились.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика тенофовира у пожилых пациентов (старше 65 лет) не изучалась.

Пол

Ограниченные данные по фармакокинетике тенофовира у женщин указывают на отсутствие существенной зависимости от пола.

Раса

Не проводилось специфических исследований фармакокинетики у различных этнических групп.

Пациенты с нарушением функции почек

Параметры фармакокинетики тенофовира определялись после введения разовой дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата 40 взрослым пациентам, не имеющим инфекции ВИЧ и ВГВ с нарушением функции почек различной степени, которые определялись соответственно исходному значению клиренса креатинина (КК) (функция почек не нарушена, если КК > 80 мл/мин; легкое нарушение - если КК составляет 50-79 мл/мин; умеренно выраженное нарушение - при КК 30-49 мл/мин и тяжелое нарушение - при КК 10-29 мл/мин). По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек средняя (% CV) экспозиция тенофовира увеличилась с 2 185 (12%) нг·ч/мл у лиц с КК > 80 мл/мин до, соответственно, 3 064 (30%) нг·ч/мл, 6 009 (42%) нг·ч/мл и 15 985 (45%) нг·ч/мл у пациентов с легким, средним и тяжелым нарушением функции почек. Ожидается, что увеличение интервала между введением препарата приведет к более высоким пиковым концентрациям в плазме крови и меньшим уровням C_{min} у пациентов с нарушением функции почек по сравнению с пациентами, имеющими нормальную функцию почек. Клиническое значение этого неизвестно.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК < 10 мл/мин), которым был необходим гемодиализ, концентрации тенофовира между диализами значительно увеличивались в течение 48 часов, достигая среднего значения C_{max} 1 032 нг/мл и среднего значения AUC_{0-48h} 42 857 нг·ч/мл.

Рекомендуется, чтобы интервал между приемами 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата был изменен у взрослых пациентов с КК < 50 мл/мин или у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и нуждающихся в диализе.

Фармакокинетика тенофовира у пациентов с КК < 10 мл/мин без гемодиализа и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, контроль состояния которых осуществляется путем перитонеального или других форм диализа, не исследовалась.

Исследования фармакокинетики тенофовира у детей с почечной недостаточностью не проводились. Данные для предоставления рекомендаций по режиму дозирования отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Разовая доза 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата принималась пациентами, не инфицированными ВИЧ и ВГВ. с нарушением функции печени различной степени, определяемым по классификации Чайлд-Пью. У пациентов с нарушением функции печени существенных изменений параметров фармакокинетики тенофовира не отмечалось, что предполагает отсутствие необходимости в коррекции дозы. Средние (% CV) значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ тенофовира составляли 223 (34,8%) нг/мл и 2 050 (50,8%) нг·ч/мл, соответственно, у лиц без нарушения функции печени, 289 (46,0%) нг/мл и 2 310 (43,5%) нг·ч/мл у лиц с умеренным нарушением функции печении 305 (24,8%) нг/мл, и 2 740 (44,0%) нг·ч/мл у лиц с тяжелым нарушением функции печени.

Внутриклеточная фармакокинетика

Было обнаружено, что в неделящихся мононуклеарных клетках периферической крови человека (МКПК) период полувыведения тенофовира дифосфата составляет примерно 50 часов, тогда как в МКПК, стимулированных фитогемагглютинином - примерно 10 часов.

Эфавиренз

Всасывание

У здоровых добровольцев максимальная концентрация (C_{max}) эфавиренза в плазме крови 1,6-9,1 мкмоль/л достигалась через 5 ч после однократного приема внутрь препарата в дозах от 100 до 1600 мг. Дозозависимое увеличение C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) наблюдалось при приеме препарата в дозах до 1600 мг; при этом не наблюдалось дозопропорционального увеличения данных показателей, поэтому можно предположить, что при более высоких дозах всасывание уменьшается. Время достижения C_{max} в плазме крови (3-5 ч) не изменялось после многократного приема препарата, а равновесная концентрация в плазме крови достигалась через 6-7 суток.

У ВИЧ-инфицированных пациентов при достижении равновесной концентрации препарата в плазме крови средние значения C_{max}, минимальной концентрации (C_{min}) и AUC были линейны при приеме 200 мг, 400 мг и 600 мг эфавиренза 1 раз в сутки. У 35 пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз в сутки, C_{max} при достижении равновесной концентрации составляла 12,9±3,7 мкмоль/л, C_{min}— 5,6±3,2 мкмоль/л, AUC — 184±73 мкмоль/л·ч.

Влияние приема пищи на всасывание. При однократном приеме здоровыми добровольцами эфавиренза в дозе 600 мг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, вместе с пищей

с высоким содержанием жиров наблюдалось увеличение AUC на 28% и C_{max} на 79% в сравнении с данными показателями при приеме препарата натощак.

Распределение

Эфавиренз в высокой степени связывается с белками плазмы крови (приблизительно на 99,5-99,75%), главным образом с альбумином. У ВИЧ-1 инфицированных пациентов (n = 9), которые принимали эфавиренз в дозах от 200 до 600 мг 1 раз в сутки в течение по меньшей мере 1 месяца, концентрация эфавиренза в спинномозговой жидкости составляла от 0,26 до 1,19% (в среднем 0,69%) от соответствующей концентрации в плазме крови. Данный показатель приблизительно в 3 раза превышает концентрацию не связанной с белками (свободной) фракции эфавиренза в плазме крови.

Метаболизм

Клинические исследования и исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что эфавиренз метаболизируется главным образом системой цитохрома Р450 до гидроксилированных производных, которые затем связываются с глюкуроновой кислотой с образованием глюкуронидов. В основном, данные метаболиты неактивны в отношении ВИЧ-1. Исследования *in vitro* позволяют предположить, что изоферменты CYP3A4 и CYP2B6 являются основными изоферментами, осуществляющими метаболизм эфавиренза, и что эфавиренз ингибирует изоферменты 2С9, 2С19 и 3А4 системы цитохрома Р450. В исследованиях *in vitro* эфавиренз не ингибировал изофермент CYP2E1 и ингибировал изоферменты CYP2D6 и CYP1A2 только в концентрациях, намного превышающих применяемые в клинической практике.

Экспозиция эфавиренза в плазме крови может увеличиваться у пациентов, гомозиготных по полиморфизму гена G516T изофермента CYP2B6. Клиническая значимость такого изменения неизвестна, однако нельзя исключать возможность возрастания рисков развития и увеличения выраженности нежелательных реакций эфавиренза.

Было показано, что эфавиренз индуцирует изоферменты CYP3A4 и CYP2B6, что приводит к индукции его собственного метаболизма, что может клинически выражаться у некоторых пациентов. При многократном приеме эфавиренза в дозе 200-400 мг в сутки здоровыми добровольцами в течение 10 дней наблюдалась меньшая степень кумуляции эфавиренза (на 22-42% ниже предполагаемых значений) и более короткий период полувыведения — 40-55 ч (период полувыведения однократной дозы составляет 52-76 ч). Также было показано, что эфавиренз индуцирует изоформу 1А1 уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-

ГТ1А1), поэтому концентрация ралтегравира, который является субстратом УДФ-ГТ1А1, в плазме крови снижается при одновременном применении с эфавирензом.

Несмотря на то, что в исследованиях *in vitro* эфавиренз ингибировал изоферменты CYP2C9 и CYP2C19, в исследованиях *in vivo* наблюдалось как повышение, так и снижение экспозиции субстратов данных ферментов при одновременном применении с эфавирензом. Конечный эффект данного взаимодействия не установлен.

Выведение

Эфавиренз имеет относительно большой период полувыведения, который составляет не менее 52 ч после приема однократной дозы и 40-55 ч после многократного применения. Приблизительно 14-34% от принятой дозы эфавиренза выводится почками, менее 1% дозы эфавиренза выводится почками в неизмененном виде.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции печени

При однократном приеме препарата наблюдалось двукратное увеличение периода полувыведения эфавиренза у одного пациента с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по системе Чайлд-Пью), что указывает на повышенную степень кумуляции в таких случаях. При многократном приеме препарата не было выявлено значимого влияния поражения печени на фармакокинетику эфавиренза у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по системе Чайлд- Пью) по сравнению с пациентами контрольной группы. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы сделать вывод о том, влияют ли средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (класс В и С по системе Чайлд-Пью) на фармакокинетику эфавиренза (см. раздел «С осторожностью»).

Нарушение функции почек. Фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако в связи с тем, что в неизмененном виде почками выводится менее 1% принятой дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза (см. раздел «Особые указания»).

Пол и расовая принадлежность

У мужчин и женщин, а также у пациентов различной расовой принадлежности наблюдались сходные фармакокинетические параметры эфавиренза.

Пожилые пациенты

Каких-либо фармакокинетических различий у пациентов от 65 лет и старше и более молодых пациентов не выявлено, хотя клинические исследования эфавиренза не включали достаточного количества пациентов от 65 лет и старше.

Дети

Эфавиренз не изучался у детей в возрасте до 3 месяцев или с весом менее 3,5 кг. Фармакокинетические показатели эфавиренза у детей и взрослых были схожими. У 49 детей, принимавших эфавиренз в дозе, эквивалентной 600 мг (доза рассчитывалась исходя из массы тела), значение C_{max} составило 14,1 мкмоль/л, C_{min}— 5,6 мкмоль/л и AUC — 216 мкмоль/л·ч.

Показания к применению

- Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей старше 12 лет с массой тела не менее 35 кг.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ламивудину, тенофовира дизопроксила фумарату, эфавирензу или любому другому компоненту препарата (предшествующие реакции гиперчувствительности, например, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, токисический эпидермальный некролиз) .
- Детский возраст до 12 лет и масса тела < 35 кг (эффективность и безопасность не установлены).
- Дети в возрасте от 12 до 18 лет с нарушением функции почек (отсутствуют рекомендации по режиму дозирования).
- Пациенты, которые не находятся на гемодиализе и имеют клиренс креатинина < 10 мл/мин.
- Период грудного вскармливания.
- Одновременный прием с другими препаратами, содержащими тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира алафенамид, эфавиренз, артеметера/люмефантрина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Одновременный прием с адефовиром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел *Фармакокинетика у особых групп пациентов*).
- Одновременный прием с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом, пимозидом, бепридилом, алкалоидами спорыньи (например, эрготамин,

дигидроэрготамин, эргоновин или метилэргоновин), поскольку конкурентное взаимодействие эфавиренза с изоферментом CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма данных препаратов и появлению предпосылок для возникновения серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных явлений (например, аритмии, длительному седативному эффекту или угнетению дыхания) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

• Одновременный прием с препаратами/продуктами растительного происхождения, содержащими зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum),* поскольку снижается концентрация эфавиренза в плазме крови и, как следствие, клинический эффект (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

- у пациентов с сахарным диабетом;
- у пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет);
- у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»);
- совместный прием с другими лекарственными препаратами, обладающими нефротоксическим действием, например, аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, интерлейкин-2, цидофовир, такролимус. нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протеазы ВИЧ. бустированные ритонавиром или кобицистатом (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- совместный прием тенофовира дизопроксила с ледипасвиром/софосбувиром. велпатасвиром/софосбувиром или велпатасвиром/воксилапревиром/софосбувиром особенно, при применении одновременно со схемой лечения ВИЧ-инфекции, содержащей тенофовира дизопроксила фумарат и фармакокинетический усилитель (бустер, например, ритонавир или кобицистат) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- у пациентов с указанием на заболевание печени в анамнезе, включая гепатиты (см. раздел «Особые указания»);
- совместный прием тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина не рекомендован (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- у пациентов, имеющих в анамнезе психиатрические расстройства, находящихся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики;
- у пациентов, имеющих в анамнезе судороги;
- совместный прием с противосудорожными препаратами с преимущественным

метаболизмом в печени, таких как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал (необходимо осуществлять периодический контроль их концентраций в крови).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Ламивудин

Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, как следствие, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции новорожденному следует учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт применения у беременных женщин. Исследования по применению ламивудина у животных показали увеличение ранней эмбриональной смертности у кроликов, однако у крыс данный эффект не наблюдался. Было установлено, что у человека возможна передача ламивудина через плаценту.

У беременных женщин, получавших ламивудин, более 1000 исходов беременности после применения во время первого триместра и более 1000 исходов беременности после применения во время второго и третьего триместра демонстрируют отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия. Лекарственный препарат Эфтенла можно принимать во время беременности в случае клинической необходимости. На основании доступных данных можно сделать вывод о том, что при применении ламивудина у человека риск врожденных патологий маловероятен.

Для ВИЧ-инфицированных женщин с ко-инфекцией вирусом гепатита, получающих терапию ламивудином, в случае наступления беременности следует учитывать возможность рецидива гепатита после прекращения применения ламивудина.

Митохондриальная дисфункция

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать повреждения митохондрий различной степени. Были зарегистрированы сообщения о митохондриальной дисфункции у детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в послеродовом периоде.

Тенофовира дизопроксила фумарат

Обширные данные, полученные у беременных (более 1000 исходов беременности), указывают на отсутствие пороков развития или токсического воздействия на плод/новорожденного, которые были бы связаны с приемом тенофовира дизопроксила фумарата. Исследования на животных не указывали на токсическое воздействие на репродуктивную функцию, Таким образом, при необходимости, может быть рассмотрена возможность применения тенофовира дизопроксила фумарата во время беременности.

Эфавиренз

При лечении эфавирензом следует избегать наступления беременности. Необходимо использовать надежные методы барьерной контрацепции в сочетании с другими методами (в том числе пероральные или другие гормональные контрацептивы). Поскольку эфавиренз имеет длительный период полувыведения, необходимо использовать надежные методы контрацепции на протяжении 12 недель после прекращения лечения эфавирензом. Перед началом лечения эфавирензом женщины, способные к деторождению, должны пройти тест на беременность. Эфавиренз не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и нет других альтернативных методов лечения. Если женщина принимает эфавиренз во время первого триместра беременности или беременность наступает во время применения эфавиренза, она должна быть предупреждена о потенциальном вреде для плода.

Не проводилось адекватных и контролируемых клинических исследований с участием беременных. В пострегистрационном периоде были получены сообщения о применении эфавиренза в составе комбинированной антиретровирусной терапии (АРВТ) в первом триместре беременности. Не сообщалось о наличии специфических особенностей (увеличения частоты) пороков развития у новорожденных. Только несколько сообщений содержали информацию о случаях развития дефектов нервной трубки, включая менингомиелоцеле. Большинство данных сообщений были ретроспективными, и причинно-следственная связь не была изучена.

Период грудного вскармливания

Ламивудин

После приема внутрь ламивудин выделяется в грудное молоко в концентрациях, аналогичных концентрациям, обнаруженным в сыворотке крови. На основании результатов исследования более 200 пар «мать/ребенок», получавших терапию ВИЧ-инфекции, концентрация ламивудина в сыворотке крови детей, находящихся на грудном вскармливании у матерей, получавших терапию ВИЧ-инфекции, очень низка (< 4% от концентрации в сыворотке крови матери) и постепенно уменьшается до неопределяемого уровня при достижении грудными детьми 24-недельного возраста. Данные по безопасности применения ламивудина у детей младше трех месяцев отсутствуют. ВИЧ-инфицированным женщинам ни при каких обстоятельствах не рекомендуется проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ ребенку.

Тенофовира дизопроксила фумарат

Исследования показали, что тенофовир выделяется в грудное молоко. Данные о влиянии тенофовира на новорожденных/детей младшего возраста недостаточны. Поэтому тенофовир не следует применять в период кормления грудью.

В целом, женщинам, инфицированным ВИЧ и ВГВ, не рекомендуется кормить грудью во избежание передачи ВИЧ и ВГВ ребенку.

Эфавиренз

Было показано, что эфавиренз выделяется с грудным молоком кормящих женщин. Не имеется достаточной информации о действии эфавиренза на новорожденных и младенцев. Женщинам, принимающим эфавиренз в период лактации, кормление грудью не рекомендуется. Во избежание передачи ВИЧ ни при каких обстоятельствах ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется кормить грудью.

Фертильность

Ламивудин

Результаты исследований на животных показали, что ламивудин не оказывает влияние на фертильность.

Тенофовира дизопроксила фумарат

Не имеется клинических данных о влиянии тенофовира дизопроксила фумарата на фертильность. Исследования у животных не указывают на вредное воздействие тенофовира дизопроксила фумарата на фертильность.

Эфавиренз

Не имеется клинических данных о влиянии эфавиренза на фертильность.

Способ применения и дозы

Терапию препаратом Эфтенла должен назначать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции. Выбор препарата Эфтенла для лечения ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которые ранее получали лечение, должен основываться на проверке наличия индивидуальной вирусной резистентности и/или истории лечения пациента.

До начала лечения препаратом Эфтенла необходимо обследовать пациента на наличие вируса гепатита В (см. раздел «С осторожностью» и «Особые указания»). Рекомендуется контролировать функцию почек и печени до начала и во время лечения препаратом Эфтенла (см. раздел «С осторожностью»).

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела не менее 35 кг

Эфтенла – комбинированный препарат, содержащий фиксированные дозы трех действующих веществ: ламивудина 300 мг, тенофовира дизопроксила фумарата 300 мг и эфавиренза 600 мг.

Препарат Эфтенла принимается внутрь. Рекомендованная доза препарата - 1 таблетка в сутки.

Рекомендуется принимать препарат натощак перед сном для уменьшения симптомов непереносимости со стороны нервной системы (см. раздел «Побочное действие»). Прием препарата Эфтенла во время приема пищи может увеличить экспозицию эфавиренза и привести к повышению частоты нежелательных реакций (см. раздел «Побочное действие»). Для обеспечения точности дозирования препарата таблетки рекомендуется проглатывать полностью, без измельчения.

Пропущенная доза

Если прием дозы был пропущен, и прошло менее 12 часов от обычного времени приема дозы, то пациенту следует как можно скорее принять препарат Эфтенла вместе с едой и вернуться к обычному режиму приема препарата. Если в случае пропущенного приема дозы прошло более 12 часов и приближается время приема следующей дозы препарата, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, а принять очередную дозу в соответствии с обычным режимом приема препарата.

Рвота

Если в течение 1 часа после приема препарата Эфтенла у пациента возникла рвота, следует принять еще 1 таблетку. Если рвота у пациента возникла более чем через 1 час после приема препарата Эфтенла, то еще 1 таблетку принимать не следует.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные по применению препарата Эфтенла у этой категории пациентов отсутствуют, однако следует соблюдать особую осторожность при применении препарата у таких пациентов в связи с возрастными изменениями, такими как ухудшение функции почек, печени и изменение показателей крови.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку препарат Эфтенла является фиксированной комбинацией действующих веществ в одной таблетке и не может быть скорректирован по дозе, не рекомендуется применение препарата Эфтенла у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе.

Пациенты с нарушением функции печени

Не рекомендуется применение препарата Эфтенла у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «С осторожностью» и «Особые указания»).

Дети

Препарат Эфтенла показан для применения детям старше 12 лет и с массой тела менее 35 кг.

Побочное действие

Ламивудин

Описанные ниже нежелательные реакции отмечались при лечении ВИЧ-инфекции ламивудином. Нежелательные реакции, классифицированные как связанные или возможно связанные с терапией ламивудином, перечислены ниже в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥ 1/1 000 и < 1/100), редко (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000). В пределах каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: нейтропения и анемия (иногда в тяжелой форме), тромбоцитопения.

Очень редко: истинная эритроцитарная аплазия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гиперлактатемия.

Очень редко: лактоацидоз.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, бессонница.

Очень редко: периферическая нейропатия, в том числе парестезии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель, назальные симптомы.

Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, боль или спазмы в животе, диарея.

Редко: панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: транзиторное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы

(АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, алопеция.

Редко: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани

Часто: артралгия, мышечные нарушения.

Редко: рабдомиолиз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: чувство усталости, недомогание, лихорадка.

Зарегистрированы случаи развития остеонекроза, в частности, у пациентов с общепризнанными факторами риска, на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота встречаемости этого явления неизвестна.

Во время проведения антиретровирусной терапии может отмечаться увеличение массы тела, а также повышение концентрации глюкозы и липидов в крови.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Аутоиммунные аболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Дети

669 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, инфицированных ВИЧ-1, которые получали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки, принимали участие в исследовании ARROW (COL105677). У пациентов детского возраста, принимавших препарат один или два раза в сутки, не были выявлены дополнительные проблемы, связанные с безопасностью, по сравнению со взрослыми пациентами.

Тенофовира дизопроксила фумарат

Краткие данные о профиле безопасности

ВИЧ-1 и гепатит В

Редко сообщалось о случаях нарушения функции почек, почечной недостаточности и нечасто - о случаях проксимальной тубулопатии (в том числе синдрома Фанкони), которые иногда приводили к патологии костной ткани (редко - к переломам), у пациентов, принимавших тенофовира дизопроксила фумарат. Для пациентов, принимающих тенофовира дизопроксила фумарат, рекомендуется наблюдение за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).

ВИЧ-1

Побочные реакции при лечении тенофовира дизопроксила фумаратом в сочетании с другими антиретровирусными препаратами могут ожидаться почти у одной трети пациентов. Такие реакции, как правило, представляют собой нарушения со стороны

желудочно- кишечного тракта от легкой до средней степени тяжести. Приблизительно 1 % пациентов, получавших лечение тенофовира дизопроксила фумаратом, прекратили лечение из-за реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Не рекомендуется одновременное применение и тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина, поскольку это может привести к повышению риска побочных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особые указания»).

Гепатит В

Побочные реакции, в основном незначительные, при приеме тенофовира дизопроксила фумарата могут ожидаться почти у одной четверти пациентов. В клинических исследованиях с участием пациентов, инфицированных ВГВ, наиболее частой побочной реакцией на тенофовира дизопроксила фумарат была тошнота (5,4%).

Сообщалось о случаях обострения гепатита В у пациентов на фоне терапии, также как и у пациентов, прекративших лечение гепатита В (см. раздел «Особые указания»).

Краткие данные о побочных реакциях, связанных с приемом препарата, на основании клинического исследования и пострегистрационного анализа

Оценка побочных реакций на тенофовира дизопроксила фумарат основывается на данных по безопасности, полученных в ходе клинических исследований и пострегистрационного анализа. Все побочные реакции указаны в таблице 1.

Клинические исследования ВИЧ-1: Оценка побочных реакций по данным клинических исследований ВИЧ-I основывается на результатах двух исследований, в рамках которых 653 пациента, ранее получавшие лечение, принимали тенофовира дизопроксила фумарат (n = 443) или плацебо (n = 210) в сочетании с другими антиретровирусными препаратами в течение 24 недель, а также на данных двойного слепого сравнительного контролируемого исследования, в рамках которого 600 пациентов, ранее не получавшие лечение, принимали 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата (n = 299) или ставудин (n = 301) в сочетании с ламивудином и эфавирснзом на протяжении 144 недель.

Клинические исследования гепатита В

Оценка побочных реакций по данным клинических исследований гепатита В. главным образом, основывается на результатах двух двойных слепых сравнительных контролируемых исследований, в рамках которых 641 пациент с хроническим гепатитом Вис компенсированной функцией печени получал 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата ежедневно (n = 426) или адефовира дипивоксил 10 мг ежедневно (n = 215) в течение 48 недель. Побочные реакции, которые наблюдались в течение 384-педельного

непрерывного лечения, соответствовали профилю безопасности тенофовира дизопроксила фумарата. После первоначального снижения примерно на 4,9 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта) или 3,9 мл/мин/1,73 м^2 (по формуле модификации диеты при почечных заболеваниях [MDRD]) по истечении первых 4 недель лечения скорость ежегодного снижения почечной функции по сравнению с исходной, отмеченная у пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат, составила 1.41 мл/мин в год (по формуле Кокрофта-Голта) или 0,74 мл/мин/1,73 м^2 (по формуле MDRD).

Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени

Профиль безопасности тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени оценивался в двойном слепом активном контролируемом исследовании, в котором взрослые пациенты в течение 48 недель получали тенофовира дизопроксила фумарат (n = 45) или эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат (n = 45), или энтекавир (n = 22).

В группе тенофовира дизопроксила фумарата 7% пациентов прекратили лечение в связи с побочными реакциями; 9% пациентов на протяжении 48 недель имели подтвержденный повышенный сывороточный креатинин ≥ 0,5 мг/дл или подтвержденную концентрацию сывороточного фосфата < 2 мг/дл; статистически значимых отличий между группой комбинированного лечения на основе тенофовира дизопроксила фумарата и группой энтекавира не было. Через 168 недель у 16% (7/45) пациентов из группы тенофовира дизопроксила фумарата, 4% (2/45) из группы эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат и 14% (3/22) из группы энтекавира наблюдалось нарушение переносимости. У 13 % (6/45) пациентов из группы тенофовира дизопроксила фумарата, 13% (6/45) из группы эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат и 9% (2/22) из группы энтекавира наблюдалось подтвержденное повышение сывороточного креатинина ≥ 0,5 мг/дл или подтвержденное снижение концентрации сывороточного фосфата < 2 мг/дл.

Па 168-й неделе в данной популяции пациентов с декомпенсированной печеночной недостаточностью уровень смертности составил 13% (6/45) в группе тенофовира дизопроксила фумарата, 11% (5/45) в группе эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат и 14% (3/22) в группе энтекавира. Доля печеночно-клеточного рака составила 18% (8/45) в группе тенофовира дизопроксила фумарата, 7% (3/45) в группе эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат и 9% (9/22) в группе энтекавира.

Пациенты с исходно большим количеством баллов по классификации Чайлд-Пью имели больший риск развития серьезных побочных реакций (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с наличием резистентности ВГВ к ламивудину

В рандомизированном двойном слепом исследовании, в ходе которого 280 пациентов с

резистентностью к ламивудину в течение 240 недель получали тенофовира дизопроксила фумарат (n =141) или эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (n = 139), новых побочных реакций на тенофовира дизопроксила фумарат выявлено не было.

Побочные реакции с потенциальной (или, как минимум, возможной) связью с лечением приводятся ниже по классам систем органов и частоте. В рамках каждой группы по частоте побочные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности. Побочные реакции по частоте определяются как: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100) и редко (от ≥ 1/ 10000 до < 1/1000).

Краткие данные о побочных реакциях, связанных с приемом тенофовира дизопроксила фумарата, на основании клинического исследования и пострегистрационного анализа

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: гипофосфатемия[1];

Нечасто: гипокалиемия[1];

Редко: лактоацидоз[3].

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение;

Часто: головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея, рвота, тошнота;

Часто: боль в животе, вздутие, метеоризм;

Нечасто: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз;

Редко: жировая дистрофия печени, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожная сыпь;

Редко: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: рабдомиолиз[1], мышечная слабость[1];

Редко: остеомаляция (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях)[1,2], миопатия[1];

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: повышение креатинина, проксимальная почечная тубулопатия (в том числе синдром Фанкони);

Редко: острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, острый тубулярный

некроз, нефрит (в том числе острый интерстициальний нефрит)[2], нефрогенный несахарный диабет.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: астения;

Часто: усталость.

[1]Побочная реакция может возникнуть как следствие проксимальной тубулопатии. Не считается, что она причинно связана с тенофовира дизопроксила фумаратом при отсутствии этого заболевания.

[2] Побочная реакция была установлена во время пострегистрационного исследования, но не наблюдалась во время рандомизированных контролируемых клинических исследований или программы расширенного доступа к тенофовира дизопроксила фумарату. Категория частоты была установлена по статистическим расчетам на основе общего количества пациентов, принимавших тенофовира дизопроксила фумарат в рамках рандомизированных контролируемых исследований и программы расширенного доступа (n = 7319).

Описание отдельных побочных реакций

ВИЧ-1 и гепатит В:

Нарушение функции почек

Поскольку тенофовира дизопроксила фумарат может привести к нарушению работы почек, рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел «Особые указания»). После отмены тенофовира дизопроксила фумарата проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала или отмечалось улучшение. Тем не менее, у некоторых пациентов, отмена тенофовира дизопроксила фумарата не полностью приводила к восстановлению сниженного уровня КК. Пациенты с риском развития почечной недостаточности (например, пациенты с исходным риском почечной недостаточности, сопутствующая ВИЧ инфекция, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами) находятся в группе повышенного риска неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену тенофовира дизопроксила фумарата (см. раздел «Особые указания»).

ВИЧ-1

Взаимодействие с диданозином

Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина не рекомендуется, так как это приводит к повышению системной экспозиции диданозина на 40 - 60%, что может увеличить риск возникновения побочных реакций, связанных с диданозином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом.

Параметры метаболизма

При антиретровирусной терапии может увеличиться масса тела, и могут повыситься уровни липидов и глюкозы в крови (см. раздел «Особые указания»).

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); однако, данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, в частности у пациентов с общеизвестными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или длительным приемом комбинированной антиретровирусной терапии. Частота возникновения указанного явления неизвестна (см. раздел «Особые указания»).

Гепатит В

Обострение гепатита во время лечения

В рамках исследований среди пациентов, которые ранее не принимали нуклеозидные аналоги, повышение активности АЛТ во время лечения с превышением верхнего предела нормы более чем в 10 раз, и превышением начального уровня более чем в 2 раза, наблюдалось у 2,6% пациентов, получавших лечение тенофовира дизопроксила фумаратом. Подъем активности АЛТ, медиана времени до появления которого составляла 8 недель, в дальнейшем исчезал на фоне продолжающегося лечения. В большинстве случаев такое повышение активности АЛТ было связано с уменьшением вирусной нагрузки на ≥ 2 $\log_{10}$ копий/мл, которое предшествовало или совпадало с повышением активности АЛТ. Во время лечения рекомендуется периодически контролировать функцию печени (см. раздел «Особые указания»).

Обострение гепатита после отмены лечения

У пациентов, инфицированных ВГВ. после прекращения приема препаратов, активных в отношении ВГВ. возникали клинические и лабораторные признаки обострения гепатита (см. раздел «Особые указания»).

Дети

ВИЧ-1

Оценка побочных реакций основана на двух рандомизированных исследованиях, в которые было включено 184 ребенка, инфицированных ВИЧ-1 (возраст от 2 до <18 лет) и получавших тенофовира дизопроксила фумарат (n = 93) или плацебо/активный препарат сравнения (n = 91) в сочетании с другими антиретровирусными препаратами в течение 48 недель. Побочные реакции, которые наблюдались у детей, получавших терапию тенофовира дизопроксила фумаратом, соответствовали тем. что наблюдались в

клинических исследованиях тенофовира дизопроксила фумарата у взрослых (см. разделы «Фармакодинамика» и «Побочное действие»).

У детей наблюдались случаи снижения минеральной плотности костей (МПК). У ВИЧ-1-инфицированных подростков значения Z-критерия МПК были ниже на фоне лечения тенофовира дизопроксила фумаратом по сравнению с группой, получавшей плацебо. У ВИЧ-1-инфицированных детей значения Z-критерия МПК были ниже в группе, переведенной на прием тенофовира дизопроксила фумарата, по сравнению с группой, продолжавшей лечение по схеме со ставудином или зидовудином (см. разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»).

В одном исследовании 8 из 89 детей (9,0%), получавших тенофовира дизопроксила фумарат (медиана воздействия тенофовира дизопроксила фумарата - 331 неделя), прекратили прием препарата из-за нежелательных реакций со стороны почек. У пяти пациентов (5,6%) результаты лабораторных исследований клинически соответствовали проксимальной тубулопатии. 4 из них прекратили прием тенофовира дизопроксила фумарат. У семи пациентов расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла от 70 до 90 мл/мин на 1,73 $м^2$. У 3 из них произошло клинически значимое снижение расчетной СКФ, которая вновь повысилась после отмены тенофовира дизопроксила фумарата.

Хронический гепатит В

Оценка побочных реакций основывается на одном рандомизированном клиническом исследовании с участием 106 детей (возраст от 12 до 18 лет) с хроническим гепатитом В, которым проводили терапию 300 мг тенофовира дизопроксила фумаратом (n = 52) или плацебо (n = 54) в течение 72 недель. Побочные реакции, которые наблюдались у детей, получавших тенофовира дизопроксила фумарат, соответствовали тем, что наблюдались в клинических исследованиях тенофовира дизопроксила фумарата у взрослых (см. раздел «Побочное действие»).

Уменьшение МПК наблюдалось у детей, инфицированных вирусом гепатита В. Z-критерий МПК у пациентов, которые получали тенофовир, был ниже, чем таковой у пациентов, которые получали плацебо (см. раздел «Особые указания»).

Другие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследование применения тенофовира дизопроксила фумарата среди пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметь пониженную почечную функцию, поэтому во время лечения тенофовира дизопроксила фумаратом этой популяции необходимо соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку прием тенофовира дизопроксила фумарата может привести к поражению почек, рекомендуется внимательно контролировать функцию почек у взрослых пациентов с нарушением функции почек, принимающих тенофовира дизопроксила фумарат (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Противопоказано применять тенофовира дизопроксила фумарат у детей от 12 до 18 лет с нарушением функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Эфавиренз

Общий профиль безопасности

В целом эфавиренз хорошо переносился в клинических исследованиях. В подгруппе пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз в сутки в комбинации с ингибиторами протеазы ВИЧ и/или НИОТ, наиболее частыми (по меньшей мере у 5% пациентов) нежелательными реакциями как минимум средней тяжести были кожная сыпь (11,6%), головокружение (8,5%), тошнота (8,0%), головная боль (5,7%) и повышенная утомляемость (5,5%).

Наиболее заметными нежелательными явлениями, связанными с приемом эфавиренза, являлись кожная сыпь и симптомы со стороны нервной системы. Симптомы со стороны нервной системы обычно появлялись вскоре после начала терапии и, как правило, исчезали после первых 2-4 недель терапии. Также у пациентов, принимавших эфавиренз, наблюдались тяжелые реакции со стороны кожи, такие как синдром Стивенса-Джонсона и многоформная экссудативная эритема; нарушения психики, включая тяжелую депрессию, смерть вследствие суицида и психозоподобное поведение, а также судорожные припадки. При применении эфавиренза одновременно с пищей может увеличиваться системная экспозиция эфавиренза, что может приводить к увеличению частоты нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»).

Профиль безопасности при длительной терапии, включавшей эфавиренз, оценивали в ходе контролируемого исследования, в котором пациенты принимали либо эфавиренз + зидовудин + ламивудин в течение 180 недель, либо эфавиренз + индинавир в течение 102 недель, либо индинавир + зидовудин + ламивудин в течение 76 недель. Длительное применение эфавиренза в ходе данного исследования не сопровождалось появлением каких-либо новых данных по безопасности.

Ниже приведены среднетяжелые и тяжелые нежелательные реакции, в отношении которых была установлена возможная причинно-следственная связь с применявшимся режимом

терапии (по мнению исследователей) и которые наблюдались в ходе клинических исследований эфавиренза, применявшегося в рекомендованной дозе в составе комбинированной АРВТ.

Курсивом выделены нежелательные явления, которые были зарегистрированы в пострегистрационный период применения эфавиренза в составе комбинированной терапии.

Частота нежелательных явлений приведена по следующей классификации: очень часто (≥ 1/10); часто (≥1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гипертриглицеридемия*; нечасто: гиперхолестеринемия*

Нарушения психики

Часто: патологические сновидения, беспокойство, депрессия, бессонница*; нечасто: склонность к аффекту, агрессивность, спутанность сознания, настроение со склонностью к эйфории, галлюцинации, мания, параноидальное поведение, *психоз*[1], суицидальная попытка, суицидальные намерения; редко: *бред*[2], *невроз*[2], *смерть вследствие суицида*[2].

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: *нарушения мозжечковой координации и равновесия*[1], расстройство внимания (3,6%), головокружение (8,5%), головные боли (5,7%), сонливость (2,0%)*; нечасто: тревожное возбуждение, амнезия, атаксия, нарушение координации движений, судороги, нарушение мышления, *тремор*[1].

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: *шум в ушах*[1], вертиго.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: *«приливы» крови к коже лица*[1].

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: боли в животе, диарея, тошнота, рвота; нечасто: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)*, аланинаминотрансферазы (АЛТ)* и гамма- глутамилтрансферазы (ГГТ)*; нечасто: острый

гепатит; редко: *печеночная недостаточность*[2].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожная сыпь (11,6%)*; часто: кожный зуд; нечасто: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса- Джонсона*; редко: *фотоаллергический дерматит*[1].

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: гинекомастия.

Общие расстройства

Часто: повышенная утомляемость.

*- Более подробное описание см. ниже.

[1]- Данные нежелательные реакции были зафиксированы в пострегистрационный период наблюдения; частоту этих реакций определяли, используя данные, полученные в ходе 16 клинических исследований (участвовали 3969 пациентов).

[2] Эти нежелательные реакции были зафиксированы в пострегистрационный период наблюдения, однако у пациентов, принимавших эфавиренз в ходе 16 клинических исследований, о них не сообщалось как о явлениях, связанных с применением препарата. В соответствии с классификацией по частоте эти побочные явления были расценены как наблюдавшиеся «редко» (на основании оценки верхней границы 95% доверительного интервала для 0 явлений в расчете на количество пациентов, принимавших эфавиренз в ходе указанных клинических исследований (n = 3969)).

Описание отдельных нежелательных явлений

Кожная сыпь

В ходе клинических исследований кожная сыпь наблюдалась у 26% пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг, по сравнению с 17% пациентов в контрольных группах. У 18% пациентов кожная сыпь была связана с приемом эфавиренза, при этом у 1,7% пациентов прием препарата был прекращен из-за появления кожной сыпи. Частота развития многоформной экссудативной эритемы и синдрома Стивенса- Джонсона составила примерно 0,1%.

Случаи кожной сыпи зарегистрированы у 59 из 182 детей (32%), получавших лечение эфавирензом в 3 клинических исследованиях средней продолжительностью 123 недели. У 6 детей сыпь была тяжелой. Перед началом терапии эфавирензом у детей им может быть рекомендована соответствующая антигистаминная терапия в качестве профилактики.

Обычно развиваются слабо или умеренно выраженные макулопапулезные кожные высыпания, которые появляются в течение первых двух недель после начала терапии эфавирензом. У большинства пациентов кожная сыпь исчезает при продолжении терапии

эфавирензом в течение одного месяца. Эфавиренз может быть повторно назначен пациентам, которые прекратили его прием из-за появления кожной сыпи. При возобновлении терапии эфавирензом рекомендуется также принимать соответствующие блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов и/или кортикостероиды.

Имеется ограниченный опыт применения эфавиренза у пациентов, которые прекратили терапию другими антиретровирусными препаратами из группы ННИОТ. Частота рецидива кожной сыпи после перехода с терапии невирапином на терапию эфавирензом, в основном оцененная по опубликованным ретроспективным данным, составила от 13% до 18%, и сопоставима с частотой, выявленной у пациентов, принимавших эфавиренз в ходе клинических исследований (см. раздел «Особые указания»).

Симптомы со стороны психики

У некоторых пациентов, принимавших эфавиренз, наблюдались серьезные нежелательные явления со стороны психики. В контролируемых клинических исследованиях частота возникновения отдельных серьезных нежелательных явлений со стороны психики была следующей: тяжелая депрессия 1,6% в группе пациентов, принимавших комбинированную АРВТ с эфавирензом и 0,6% в контрольной группе пациентов, суицидальные намерения 0,6% и 0,3%, суицидальные попытки без летального исхода 0,4% и 0%, агрессивное поведение 0,4% и 0,3%, параноидальные реакции 0,4% и 0,3%, маниакальные реакции 0,1% и 0% соответственно.

Пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию данных серьезных нежелательных явлений со стороны психики с частотой возникновения каждого из вышеперечисленных явлений от 0,3% для маниакальных реакций до 2,0% для тяжелой депрессии и суицидальных намерений. Также в пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях смерти в результате суицида, бредовых расстройствах и психозоподобном поведении.

Симптомы со стороны нервной системы

У пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг в рамках контролируемых клинических исследований, часто наблюдались следующие нежелательные реакции: головокружение, бессонница, сонливость, расстройство внимания, кошмарные сновидения. Также наблюдались и другие нежелательные явления. Среднетяжелые и тяжелые симптомы со стороны нервной системы наблюдались у 19% (тяжелые— у 2%) пациентов, тогда как у пациентов, получавших контрольную терапию, этот показатель составил 9% (тяжелые— у

1%). В ходе клинических исследований 2% пациентов, принимавших эфавиренз, прекратили терапию из-за вышеуказанных симптомов.

Симптомы со стороны нервной системы обычно наблюдались в течение первого или второго дня после начала терапии и в большинстве случаев исчезали в течение первых 2-4 недель. В исследовании с участием неинфицированных добровольцев репрезентативный симптом со стороны нервной системы возникал в среднем через 1 ч после приема препарата и длился в среднем 3 ч. Симптомы со стороны нервной системы развивались чаще, если эфавиренз принимали во время приема пищи. Возможно, это обусловлено повышением концентрации эфавиренза в плазме крови в таких условиях (см. раздел «Фармакокинетика»). Для улучшения переносимости препарата в отношении данных симптомов в течение первых недель терапии рекомендуется принимать препарат перед сном. Этот режим приема рекомендуется и тем пациентам, у которых продолжают наблюдаться данные симптомы (см. раздел «Способ применения и дозы»). Снижение дозы или дробный прием суточной дозы обычно не дают благоприятного эффекта.

Анализ данных по длительному применению препарата показал, что после 24 недель терапии частота впервые возникших симптомов со стороны нервной системы у пациентов, принимавших эфавиренз, была в целом сходной с таковой в контрольной группе.

Печеночная недостаточность

В пострегистрационный период наблюдения было зарегистрировано несколько случаев печеночной недостаточности, включая случаи без указаний на заболевания печени в анамнезе, а также без других выявленных факторов риска. Указанные случаи характеризовались молниеносным течением; в ряде случаев потребовалась трансплантация печени или сообщалось о смерти пациента.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале проведения комбинированной АРВТ может повыситься риск возникновения воспалительных реакций на неактивные или остаточные оппортунистические инфекции (см. раздел «Особые указания»).

Липодистрофия и метаболические нарушения

Комбинированная АРВТ ассоциируется с перераспределением жировой ткани тела (липодистрофией) у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая истощение периферической и лицевой подкожно-жировой клетчатки, 12 ее накопление во

внутрибрюшинном пространстве, внутренних органах, задней части шеи («горб буйвола») и гипертрофию грудных желез.

Комбинированная АРВТ может вызвать метаболические нарушения, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия и гиперлактатемия (см. раздел «Особые указания»).

Остеонекроз

Наблюдались случаи остеонекроза, преимущественно у пациентов с хорошо известными факторами риска, с длительной ВИЧ-инфекцией, а также у пациентов, которые длительно принимали комбинированную АРВТ. Однако частота этого осложнения не установлена (см. раздел «Особые указания»).

Лабораторные показатели

«Печеночные» ферменты: повышение активности АСТ и АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) наблюдалось у 3% пациентов из 1008, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг в сутки (5-8% при длительной АРВТ с эфавирензом). Аналогичное повышение наблюдалось у пациентов контрольной группы (5% при длительной АРВТ без эфавиренза). Повышение активности ГГТ более чем в 5 раз выше ВГН наблюдалось у 4% всех пациентов, принимавших 600 мг эфавиренза, и у 1,5-2% пациентов из контрольной группы (7% при длительной АРВТ с эфавирензом и 3% при длительной АРВТ без эфавиренза). Изолированное повышение активности ГГТ у пациентов, принимающих эфавиренз, может указывать на индукцию ферментов. В клиническом исследовании при длительной АРВТ около 1% пациентов в каждой изучаемой группе прекратили терапию в связи с нарушениями со стороны печени и желчевыводящих путей.

Амилаза: асимптоматическое увеличение активности амилазы в сыворотке крови, более чем в 1,5 раза превышающее ВГН, было выявлено у 10% пациентов, принимавших эфавиренз, и у 6% пациентов контрольных групп. Клиническое значение асимптоматического повышения активности амилазы в сыворотке крови неизвестно.

Липиды: повышение концентрации общего холестерина (ОХС) на 10-20% наблюдалось у неинфицированных добровольцев, принимавших эфавиренз. В клинических исследованиях применения различной комбинированной АРВТ с эфавирензом у пациентов, ранее не получавших АРВТ, в течение 48 недель лечения наблюдалось повышение концентрации ОХС на 21-31%, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 23-34% и триглицеридов на 23-49%. Доля пациентов, у которых отношение ОХС/ХС ЛПВП было

больше 5, не изменилась. Величина изменения концентраций липидов может быть обусловлена такими факторами, как длительность терапии и прием других лекарственных средств в составе комбинированной АРВТ.

Взаимодействие при проведении теста на каннабиноиды: эфавиренз не связывается с каннабиноидными рецепторами, однако имеются сообщения о ложноположительных результатах анализа мочи на каннабиноиды у неинфицированных добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших эфавиренз. Положительный результат скрининг-теста на каннабиноиды рекомендуется подтверждать, используя такие специальные методы, как газовая хроматография или масс-спектрометрия.

Дети и подростки

Тип и частота нежелательных явлений у детей в целом сопоставимы с наблюдаемыми у взрослых пациентов, за исключением кожной сыпи, которая у детей встречается чаще (у 46% детей), чем у взрослых и более выражена (тяжелая кожная сыпь наблюдалась у 5,3% детей). С целью профилактики сыпи может быть целесообразным назначение соответствующих блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов детям до начала терапии эфавирензом. Хотя симптомы со стороны нервной системы у маленьких детей трудно выявить, полагают, что такие симптомы у детей наблюдаются реже и обычно бывают легкими. У 3,5% пациентов наблюдались симптомы средней тяжести со стороны нервной системы, преимущественно головокружение. Ни у одного ребенка не наблюдалось тяжелых симптомов и не потребовалась отмена терапии из-за симптомов со стороны нервной системы.

Другие особые группы пациентов

Активность «печеночных» ферментов у пациентов, одновременно инфицированных гепатитом В или С

Среди пациентов, серопозитивных по гепатиту В и/или С, повышение активности АСТ более чем в 5 раз выше ВГН наблюдалось у 13% пациентов, принимавших эфавиренз, и у 7% пациентов из контрольной группы, а повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше ВГН наблюдалось у 20% и 7% пациентов соответственно. Среди пациентов с сочетанной инфекцией 3% пациентов, принимавших эфавиренз, и 2% пациентов из контрольной группы прекратили терапию из-за нарушений функции печени (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы

У некоторых пациентов, случайно принявших 600 мг эфавиренза дважды в сутки, наблюдалось усугубление симптомов со стороны нервной системы. У одного пациента отмечалось появление непроизвольных мышечных спазмов.

Лечение

В случае передозировки следует тщательно контролировать клиническое состояние пациентов (см. раздел «Побочное действие»), при необходимости назначать симптоматическую и поддерживающую терапию.

Для выведения неадсорбированного эфавиренза можно применить активированный уголь. Специфического антидота для лечения передозировки эфавиренза нет. В связи с тем, что степень связывания эфавиренза с белками плазмы крови высокая, маловероятно, что с помощью гемодиализа можно удалить существенное его количество.

До 50% введенной дозы ламивудина и около 10% тенофовира выводится при гемодиализе. Неизвестно, выводятся ли ламивудин и тенофовир с помощью перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ламивудин

Исследования лекарственных взаимодействий были проведены только с участием взрослых пациентов.

Метаболическое взаимодействие ламивудина с другими препаратами маловероятно в связи с его незначительным метаболизмом, ограниченным связыванием с белками плазмы крови и практически полным выведением через почки в неизмененном виде.

Одновременное применение комбинации триметоприм + сульфаметоксазол в дозе 160 мг + 800 мг (ко-тримоксазол) приводит к повышению экспозиции ламивудина на 40 %, что обусловлено наличием триметоприма; наличие сульфаметоксазола не оказывает влияние на фармакокинетику ламивудина. Однако, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, коррекция дозы ламивудина не требуется. Ламивудип не оказывает влияние на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. В случае, когда одновременное применение ко-тримоксазола является оправданным, пациенты должны находиться под клиническим наблюдением. Следует избегать совместного применения ламивудина с ко-тримоксазолом в высоких дозах для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii,* и токсоплазмоза.

Следует учитывать возможность взаимодействия ламивудина с другими одновременно применяемыми лекарственными препаратами, в особенности с теми, у которых основным механизмом выведения является активная канальцевая секреция через систему транспорта органических катионов (например, триметоприм). Другие действующие вещества

(например, ранитидин, циметидин) лишь частично выводятся с помощью указанного механизма и не взаимодействуют с ламивудином. Аналоги нуклеозидов (например, диданозин, зидовудин) не выводятся посредством данного механизма, и их взаимодействие с ламивудином маловероятно.

При одновременном применении ламивудина и зидовудина наблюдается умеренное (на 28%) увеличение C_{max} зидовудина в плазме крови, при этом общая экспозиция (AUC) существенно не изменяется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Препарат Эфтенла не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как эмтрицитабин, в связи с его сходством с данными препаратами. Кроме того, препарат Эфтенла не следует принимать с любыми другими лекарственными препаратами, содержащими ламивудин.

In vitro ламивудин ингибирует внутриклеточное фосфорилирование кладрибина, что обуславливает потенциальный риск потери эффективности кладрибина в случае комбинирования в условиях клинической практики. Некоторые клинические данные также подтверждают возможность взаимодействия между ламивудином и кладрибином. Поэтому одновременное применение ламивудина и кладрибина не рекомендовано.

Цитохром CYP3A не вовлечен в метаболизм ламивудина, поэтому взаимодействие с лекарственными препаратами, которые метаболизируются этой системой (например, с ингибиторами протеазы), маловероятно.

Одновременное применение раствора сорбитола (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) с однократной дозой ламивудина 300 мг в форме раствора для приема внутрь у взрослых здоровых добровольцев приводило к дозозависимому снижению экспозиции ламивудина (AUC_{∞}) на 14%, 32% и 36% и C_{max} ламивудина на 28%, 52% и 55%. По возможности следует избегать одновременного применения ламивудина и сорбитол-содержащих препаратов, либо следует рассмотреть возможность более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1 в случаях, когда невозможно избежать длительного одновременного применения этих препаратов.

Тенофовира дизопроксила фумарат

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

На основании результатов экспериментов *in vitro* и известного пути выведения тенофовира возможность взаимодействий, опосредованных CYP450, при участии тенофовира и других лекарственных средств низкая.

Одновременное применение не рекомендовано

Препарат Эфтенла не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира алафенамид.

Диданозин

Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и таблицу «*Взаимодействия между тенофовира дизопроксила фумаратом и другими лекарственными препаратами*»).

Лекарственные средства, которые выводятся почками

Поскольку тенофовир выводится преимущественно почками, одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата с лекарственными препаратами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию путем транспортных белков hOAT 1, hOAT 3 или MRP 4 (например, с цидофовиром), может повышать концентрацию тенофовира в сыворотке крови и (или) лекарственных препаратов, принимаемых одновременно.

Необходимо избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета. ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2) (см. раздел «Особые указания»).

Учитывая, что такролимус может влиять на функцию почек, рекомендуется тщательное-наблюдение при его одновременном применении с тенофовира дизопроксила фумаратом.

Другие взаимодействия

Взаимодействия между тенофовира дизопроксила фумаратом и другими лекарственными средствами представлены ниже в Таблице 2 (увеличение обозначено «↑», уменьшение - «↓», отсутствие изменений - «↔», два раза в сутки - «b.i.d.» и один раз в сутки - «q.d.»).

Таблица. *Взаимодействия между тенофовира дизопроксила фумаратом и другими лекарственными препаратами*

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ		
Антиретровирусные		
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/ Ритонавир (300 q.d./l00 q.d)	Атазанавир AUC: ↓ 25% Cmax: ↓ 28% Cmin: ↓ 26% Тенофовир AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
Лопинавир/ Ритонавир (400 b.i.d./l 00 b.i.d.)	Лопинавир/Ритонавир Нет существенного воздействия на параметры ФК лопинавира/ ритонавира Тенофовир AUC:↑ 32% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51%	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»).
Дарунавир/ Ритонавир (300/l00 b.i.d.)	Дарунавир Нет существенного воздействия на параметры ФК дарунавира/ ритонавира Тенофовир AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	Коррекции дозы не требуется. Повышенная экспозиция тенофовира может усиливать побочные реакции, связанные с тенофовиром, в том числе нарушение работы почек. Следует тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»).
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Диданозин	Одновременное применение тенофовира и диданозина приводит к 40-60% повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений. Сообщалось о нечастых, иногда летальных, случаях панкреатита и лактоацидоза. Одновременное введение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно, в связи с межклеточным взаимодействием, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Уменьшение дозировки диданозина до 250 мг, которая вводится вместе с тенофовиром, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологически неудачного лечения при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.	Одновременное применение препарата Доквир и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
Адефовир	AUC: ↔ Cmax:↔	Тенофовир противопоказано применять одновременно с адефовиром (см.раздел «Особые указания»).
Энтекавир	AUC: ↔ Cmax:↔	Не было клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении тенофовира с энтекавиром.
Противовирусные препараты для лечения ХГС		

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
Ледипасвир/ Софосбувир (90 мг/400 Мг q.d.) Атазанавир/ Ритонавир (300 мг q.d. /100 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/ Эмтрицитабин (300 мг/200 мг q.d.)[1]	Ледипасвир: AUC:↑96% Cmax: ↑68 % Cmin: ↑118 % Софосбувир: AUC:↔ Cmax:↔ GS-331007[2]: AUC:↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42 % Атазанавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑63 % Ритонавир: AUC: ↔ Cmax:↔ Cmin: ↑45 % Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax:↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ Cmax: ↑47 % Cmin: ↑47 %	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксил фумарата, препаратов ледипасвир/ софосбувир и атазанавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом ледипасвир/ софосбувир и фармакокинетическим усилителем (бустером) (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функцию почек, если отсутствуют другие варианты лечения (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
Ледипасвир/ Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Дарунавир/ Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)[1]	Ледипасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ледипасвир: AUC: ↓27% Cmax: ↓37 % GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ Cmax:↔ Cmin:↔ Ритонавир: AUC:↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑48 % Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax:↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑50 % Cmax: ↑64 % Cmin: ↑59 %	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов ледипасвир/ софосбувир и дарунавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом ледипасвир/ софосбувир и фармакокинетическим усилителем (бустером) (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функцию почек, если отсутствуют другие варианты лечения (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
Ледипасвир/ софосбувир (90 мг/ 400 мг q.d.) + Эфавиренз/ Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↓34% Cmax: ↓34% Cmin: ↓34 % Софосбувир: AUC:↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC:↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑98 % Cmax: ↑79% Cmin: ↑163 %	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксил фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
Ледипасвир/ Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Рилпивирин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/25 мг/300 мг q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Софосбувир: AUC:↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC:↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% Cmax: ↔ Cmin: ↑91 %	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксил фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).
Ледипасвир/ Софосбувир (90 мг/ 400 мг q.d.)+ Долутегравир (50 мг q.d.)+ Эмтрицитабин / Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг /300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC:↔ Cmax: ↔ GS-331007: AUC:↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ледипасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Долутегравир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 65% Cmax: ↑ 61% Cmin: ↑115 %	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксил фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Атазанавир/ Ритонавир (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: Велпатасвир: AUC: ↑42% Cmax: ↑55% Cmin: ↑301% Атазанавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: 39% Ритонавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑29% Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ Cmax: ↑55% Cmin: ↑39%	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов велпатасвир/ софосбувир и атазанавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом велпатасвир/ софосбувир и фармакокинетическим усилителем (бустером) (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функцию почек (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Дарунавир/ Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 28% Cmax: ↓38% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ Cmax- ↓24% Cmin: ↔ Дуранавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑52%	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов велпатасвир/ софосбувир и дарунанавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом велпатасвир/ софосбувир и фармакокинетическим усилителем (бустером) (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функцию почек (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Лопинавир/ Ритонавир (800 мг/200 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 29% Стах: ↓41% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ Cmax: ↓30% Cmin: ↑ 63% Лопинавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42% Cmin: ↔	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов велпатасвир/ софосбувир и лопинавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом велпатасвир/ софосбувир и фармакокинетическим усилителем (бустером) (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функцию почек (см. раздел «Особые указания»).
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Ралтегравир (400 мг b.i.d) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ралтегравир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓21% Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC:↑40% Cmax: ↑46% Cmin: ↑70%	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксил фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Эфавиренз/ Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвир: AUC: ↓53% Cmax: ↓47% Cmin: ↓57% Эфавиренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑81% Cmax: ↑77% Cmin: ↑121%	Одновременный прием препаратов софосбувир/ велпатасвир и эфавиренз может снизить концентрации велпатасвира в плазме. Одновременный прием препарата софосбувир/ велпатасвир с режимами терапии, включающими эфавиренз, не рекомендуется.
Софосбувир/ Велтапасвир (400 мг/ 100 мг q.d.)+ Эмтрицитабин/ Рилпивирин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/ 25 мг/ 300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑40% Cmax: ↑44% Cmin: ↑84%	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксил фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	**Влияние на уровень препарата в плазме, среднее изменение AUC, Cmax, Cmin в процентах**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира фумаратом 300 мг**
Велпатасвир/ Воксилапревир/ Софосбувир (100 мг/100 мг/400 мг+ 100 мг q.d.)[3] +Дарунавир (800 мг q.d.) +Тенофовира дизопроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↓30% Cmin: N/A GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A Велпатасвир AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Воксилапревир AUC: ↑143% Cmax: ↑72% Cmin: ↑300% Дарунавир AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓34% Ритонавир AUC: ↑45% Cmax: ↑60% Cmin: ↔ Эмтрицитабин AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир AUC: ↑39% Cmax: ↑48% Cmin: ↑47%	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов велпатасвир/воксилапревир/ софосбувир и лопинавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом велпатасвир/воксилапревир/ софосбувир и фармакокинетическим усилителем (бустером) (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Комбинация должна использоваться с осторожностью, с частым мониторингом функции почек (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).
Софосбувир (400 мг q.d.)+ Эфавиренз/ Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/ 200 мг/ 300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↓19% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↓23% Эфавиренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ Cmax: ↑25% Cmin: ↔	Коррекция дозы не требуется.

[1] Данные получены при одновременном введении с ледипасвиром/софосбувиром. Неодновременное введение (с интервалом 12 часов) дает те же результаты.

[2] Основной циркулирующий метаболит софосбувира.

[3] Исследование проведено с добавлением 100 мг воксилапревира для достижения экспозиции воксилапревира, ожидаемой у пациентов, инфицированных ВГС.

N/A - не применимо.

Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами

Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении тенофовира дизопроксила фумарата с эмтрицитабином, ламивудином, индинавиром, эфавирензом, нелфинавиром, саквинавиром (бустированным ритонавиром), метадоном, рибавирином, рифампицином, такролимусом и гормональным контрацептивом норгестиматом/этинилэстрадиолом.

Тенофовира дизопроксила фумарат следует принимать одновременно с пищей, поскольку пища повышает биодоступность тенофовира.

Эфавиренз

Эфавиренз *in vivo* является индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2B6 и УДФ-ГТ1А1. Концентрация в плазме крови соединений, которые являются субстратами данных изоферментов, может снижаться при одновременном применении с эфавирензом. В то же время *in vitro* эфавиренз ингибировал изофермент CYP3A4. Теоретически это может привести к увеличению экспозиции субстратов CYP3A4, поэтому следует соблюдать осторожность при применении субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим окном. Эфавиренз может быть индуктором изоферментов CYP2C19 и CYP2C9, однако *in vitro* также наблюдалось ингибирование данных изоферментов. До конца эффект, наблюдаемый при одновременном применении эфавиренза с соединениями-субстратами данных изоферментов, не ясен (см. раздел «Фармакокинетика»).

Экспозиция эфавиренза может увеличиться при применении препарата одновременно с некоторыми лекарственными препаратами (например, ритонавиром) или пищевыми продуктами (например, с грейпфрутовым соком), которые ингибируют изоферменты CYP3A4 или CYP2B6. Препараты на основе экстракта Гинкго Билоба, которые индуцируют данные изоферменты, могут приводить к снижению концентрации эфавиренза в плазме крови.

Противопоказанная комбинированная терапия

Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum): пациенты, принимающие эфавиренз, не должны принимать препараты/продукты, содержащие зверобой продырявленный. Концентрация эфавиренза в плазме крови может снижаться при одновременном применении со зверобоем продырявленным, поскольку он вызывает индукцию ферментов и/или транспортных белков, ответственных за метаболизм лекарственных средств. Если

пациент уже принимает препараты/продукты, содержащие зверобой продырявленный, то применение последнего следует отменить, проверить концентрацию вируса в крови и, если это возможно, концентрацию эфавиренза в крови. После отмены препаратов/продуктов, содержащих зверобой продырявленный, концентрация эфавиренза может повыситься и тогда потребуется коррекция дозы эфавиренза. Влияние зверобоя продырявленного, связанное с индукцией ферментов, может сохраняться в течение не менее 2 недель после его отмены (см. раздел «Противопоказания»).

Другие взаимодействия

Взаимодействия между эфавирензом и ингибиторами протеазы ВИЧ, другими антиретровирусными препаратами, помимо ингибиторов протеазы ВИЧ, а также между эфавирензом и лекарственными препаратами, не относящимися к группе антиретровирусных препаратов, указаны в приведенной ниже таблице «*Взаимодействия между эфавирензом и другими лекарственными средствами*».

Увеличение значения показателя обозначается стрелкой «↑», уменьшение значения— стрелкой «↓», если показатель остается без изменений— стрелкой «↔»; если препарат вводился через каждые 8 или 12 ч, то это обозначается как «к8ч» или «к 12ч». 90% и 95% доверительные интервалы представлены в скобках, если применимо. Обычно исследования проводились на здоровых добровольцах, если только специально не оговаривается другая информация.

Таблица 2. *Взаимодействия между эфавирензом и другими лекарственными средствами*

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Антиретровирусные лекарственные средства	
Ингибиторы протеазы ВИЧ	
Атазанавир/ ритонавир/ эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки/ 100 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки, все препараты принимались во время приема пищи)	Атазанавир (после полудня): AUC: ↔* (от ↓9 до ↑10), Cmax: ↑17%* (от ↑8 до ↑27), Cmin: ↓42%* (от ↓31 до ↓51).
Атазанавир/ ритонавир/ эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки/ 200 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки, все препараты принимались во время приема пищи)	Атазанавир (после полудня): AUC: ↔*/** (от ↓10 до ↑26), Cmax: ↔*/** (от ↓5 до ↑26), Cmin: ↑12%*/** (от ↓16 до ↑49) (индукция CYP3A4). * При сравнении с атазанавиром 300 мг/ ритонавиром 100 мг 1 раз в сутки вечером без эфавиренза. Такое снижение Cmin атазанавира может отрицательно влиять на эффективность атазанавира. ** основано на историческом сравнении.
Одновременное применение эфавиренза с атазанавиром/ритонавиром не рекомендуется. Если требуется одновременное применение атазанавира с ННИОТ, необходимо рассмотреть целесообразность увеличения	

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
дозы атазанавира до 400 мг и ритонавира до 200 мг, в комбинации с эфавирензом, с обеспечением тщательного клинического мониторинга.	
Дарунавир/ритонавир/эфавиренз (300 мг 2 раза в сутки*/ 100 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки) * ниже рекомендованной дозы. Подобные результаты ожидаются и при применении в рекомендованных дозах.	Дарунавир: AUC: ↓13%, Cmin ↓31%, Cmax ↓15%, (индукция CYP3A4). Эфавиренз: AUC: ↑21%, Cmin ↑17%, Cmax ↑15% (ингибирование CYP3A4).
Одновременный прием эфавиренза и дарунавира/ритонавира (800 мг/100 мг 1 раз в сутки) может привести к снижению Cmin дарунавира. Если эфавиренз необходимо применять одновременно с дарунавиром/ритонавиром, следует применять комбинацию дарунавир/ритонавир в режиме 600 мг/ 100 мг 2 раза в сутки. Однако такую комбинацию следует назначать с осторожностью. См. инструкцию по медицинскому применению дарунавира/ритонавира. См. также ниже информацию по ритонавиру.	
Фосампренавир/ ритонавир/ эфавиренз (700 мг 2 раза в сутки/ 100 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.
Коррекция дозы ни одного из этих лекарственных средств не требуется. См. также ниже информацию по ритонавиру.	
Фосампренавир/ нелфинавир/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.
Коррекция дозы ни одного из этих лекарственных средств не требуется.	
Фосампренавир/ саквинавир/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.
Использование такой комбинации не рекомендуется, поскольку ожидается значимое снижение экспозиции обоих ингибиторов протеазы ВИЧ.	
Индинавир/ эфавиренз (800 мг к8ч/ 200 мг 1 раз в сутки)	Индинавир: AUC: ↓31% (от ↓8 до ↓47), Cmin: ↓40%. Сходное снижение экспозиции индинавира наблюдалось в случаях, когда индинавир (1000 мг к8ч) вводился в комбинации с эфавирензом (600 мг 1 раз в сутки) (индукция CYP3A4). Эфавиренз: клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось.
Индинавир/ ритонавир/ эфавиренз (800 мг 2 раза в сутки/100 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Индинавир: AUC: ↓25% (от ↓16 до ↓32)[b], Cmax: ↓17% (от ↓6 до ↓26)[b], Cmin: ↓50% (от ↓40 до ↓59)[b]. Эфавиренз: клинически значимого взаимодействия не наблюдалось. Среднее геометрическое значение Cmin индинавира (0,33 мг/л) при его применении в комбинации с ритонавиром и эфавирензом было больше, чем при его применении в качестве монотерапии по 800 мг к8ч (Cmin 0,15 мг/л). У пациентов, инфицированных ВИЧ-1 (n= 6), показатели фармакокинетики индинавира и эфавиренза обычно были сопоставимы с таковыми у неинфицированных добровольцев.
Хотя клиническая значимость снижения концентрации индинавира не установлена, наблюдавшееся фармакокинетическое взаимодействие должно приниматься во внимание при выборе режима терапии, включающего одновременно эфавиренз и индинавир. Коррекция дозы эфавиренза не требуется, если он назначается с индинавиром или с индинавиром/ ритонавиром. См. также ниже информацию по ритонавиру.	

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
Лопинавир/ ритонавир в мягких капсулах или в растворе для приема внутрь/ эфавиренз	Существенное снижение экспозиции лопинавира.
При одновременном назначении с эфавирензом следует рассмотреть целесообразность увеличения доз лопинавира и ритонавира в мягких капсулах или в растворе для приема внутрь на 33% (по 4 капсулы/ ~6,5 мл 2 раза в сутки вместо 3 капсул/ 5 мл 2 раза в сутки). Однако следует соблюдать осторожность, поскольку такая коррекция дозы для некоторых пациентов может оказаться недостаточной.	
Лопинавир/ ритонавир в таблетках/ эфавиренз (400/100 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Концентрации лопинавира: ↓30-40%.
(500/125 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Концентрации лопинавира сходны с таковыми при применении лопинавира/ ритонавира по 400/ 100 мг 2 раза в сутки без эфавиренза.
Доза лопинавира и ритонавира в таблетках должна быть увеличена до 500/ 125 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензом по 600 мг 1 раз в сутки. См. также ниже информацию по ритонавиру.	
Нелфинавир/ эфавиренз (750 мг к8ч/ 600 мг 1 раз в сутки)	Нелфинавир: AUC: ↑20% (от ↑8 до ↑34), Cmax: ↑21% (от ↑ 10 до ↑33). Данная комбинация обычно хорошо переносится.
Коррекция дозы ни одного из этих лекарственных средств не требуется.	
Ритонавир/эфавиренз (500 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Ритонавир: AUC утром: ↑18% (↑6-↑33), AUC вечером: ↔, Cmax утром: ↑24% (↑12-↑38), Cmax вечером: ↔, Cmin утром: ↑42% (↑9-↑86)[b], Cmin вечером: ↑24% (↑3-↑50)[b]. Эфавиренз: AUC: ↑21% (↑10-↑34), Cmax: ↑14% (↑4-↑26), Cmin: ↑25% (↑7-↑46)[b] (ингибирование окислительного метаболизма). При приеме эфавиренза в комбинации с ритонавиром по 500 мг или 600 мг 2 раза в сутки переносимость была низкой (например, наблюдались головокружение, тошнота, парестезия, повышение активности «печеночных» ферментов). Достаточные данные о переносимости эфавиренза в комбинации с ритонавиром в низких дозах (по 100 мг 1 или 2 раза в сутки) отсутствуют.
При назначении эфавиренза с ритонавиром в низких дозах следует учитывать возможность увеличения частоты связанных с эфавирензом нежелательных явлений вследствие возможного фармакодинамического взаимодействия.	
Саквинавир/ ритонавир/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.
Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования. См. также выше информацию по ритонавиру. Применение эфавиренза в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ не рекомендуется.	
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5	
Маравирок/ эфавиренз (100 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Маравирок: AUC_{12}: ↓45% (↓38-↓51), Cmax: ↓51% (↓37-↓62). Концентрации эфавиренза не измерялись, взаимодействие не ожидается.

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
См. инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, в состав которых входит маравирок.	
Ингибитор интегразы ВИЧ	
Ралтегравир/эфавиренз (400 мг однократная доза/ -)	Ралтегравир: AUC: ↓36%, C_{12}: ↓21%, Cmax: ↓36% (индукция фермента УДФ-ГТ1А1).
Коррекция дозы ралтегравира не требуется.	
Лекарственные средства из групп НИОТ и ННИОТ	
НИОТ/ эфавиренз	Исследования взаимодействий эфавиренза и препаратов из группы НИОТ не проводились, за исключением взаимодействий с ламивудином, зидовудином и тенофовира дизопроксилфумаратом. Клинически значимые взаимодействия не предполагаются, поскольку метаболизм препаратов из группы НИОТ протекает путями, отличными от таковых для эфавиренза, и маловероятно, что они будут конкурировать за одни и те же метаболизирующие ферменты и пути выведения.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
ННИОТ/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.
Поскольку применение двух ННИОТ не обеспечивает преимущества с точки зрения эффективности и безопасности, одновременное применение эфавиренза и другого средства из группы ННИОТ не рекомендуется.	
Лекарственные средства против вируса гепатита С	
Боцепревир/эфавиренз (800 мг 3 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	AUC: ↔19%*, Cmax: ↔8%, Cmin: ↓44%. Эфавиренз: AUC: ↔20%, Cmax:↔11%, Cmin: ↓12% (↓24%-↓1%) (индукция CYP3A влияет на боцепревир), *0-8 ч. Отсутствие эффекта (↔) соответствует уменьшению среднего соотношения не > чем на 20% или увеличению не > чем на 25%.
Клиническая значимость уменьшения концентрации боцепревира в плазме крови не установлена.	
Телапревир/ эфавиренз (1125 мг к8ч/ 600 мг 1 раз в сутки)	Телапревир (относительно 750 мг к8ч): AUC: ↓18% (↓8-↓27), Cmax: ↓14% (↓3-↓24), Cmin: ↓25%(↓14-↓34)%. Эфавиренз: AUC: ↓18% (↓10-↓26), Cmax: ↓24%(↓15-↓32), Cmin: ↓10%(индукция CYP3A4).
При совместном применении телапревира и эфавиренза рекомендуется увеличить дозу телапревира до 1125 мг к8ч.	
Симепревир/эфавиренз (150 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Симепревир: AUC: ↓71% (↓ 67 -↓74), Cmax: ↓51% (↓46 -↓56), Cmin: 91% (↓88-↓92) Эфавиренз: AUC:↔, Cmax: ↔, Cmin: ↔, (индукция CYP3A4)
Одновременный прием симепревира с эфавирензом приводит к существенному снижению концентрации симепревира в плазме вследствие индукции CYP3A эфавирензом, что может привести к потере терапевтического эффекта симепревира. Совместное применение симепревира и эфавиренза не рекомендуется.	
Антибиотики	
Азитромицин/ эфавиренз (600 мг в виде однократной дозы/ 400 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
Кларитромицин/ эфавиренз (500 мг к 12ч/ 400 мг 1 раз в сутки)	Кларитромицин: AUC: ↓39% (↓30-↓46), Cmax: ↓26% (↓15-↓35). 14-гидроксиметаболит кларитромицина: AUC: ↑34% (↑18-↑53), Cmax: ↑49% (↑32-↑69). Эфавиренз: AUC: ↔, Cmax: ↑11%(индукция CYP3A4). Кожная сыпь наблюдалась у 46% неинфицированных одновременно принимавших кларитромицин.
Клиническая значимость изменений концентрации кларитромицина в плазме крови не установлена. Вместо кларитромицина следует рассмотреть возможность применения другого антибиотика, например, азитромицина. Коррекция дозы эфавиренза не требуется.	
Другие антибиотики из группы макролидов (например, эритромицин)/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.
Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования.	
Противотуберкулезные лекарственные средства	
Рифабутин/ эфавиренз (300 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Рифабутин: AUC: ↓38% (↓28-↓47), Cmax: ↓32% (↓15-↓46), Cmin: ↓45% (↓31-↓56). Эфавиренз: AUC: Cmax: ↔, Cmin: ↓12% (↓24-↑1) (индукция CYP3A4).
Суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50%, если планируется одновременное применение с эфавирензом. Следует также рассмотреть целесообразность удвоения дозы рифабутина при применении рифабутина 2 или 3 раза в неделю в комбинации с эфавирензом. Клинический эффект такой коррекции дозы не изучен. При коррекции дозы также следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»).	
Рифампицин/ эфавиренз (600 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Эфавиренз: AUC: ↓26% (↓15-↓36), Cmax: ↓20% (↓11-↓28), Cmin: ↓32% (↓15-↓46) (индукция CYP3A4 и CYP2B6).
Если эфавиренз применяется одновременно с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более, суточную дозу эфавиренза следует увеличить до 800 мг, чтобы обеспечить экспозицию, сходную с таковой при применении эфавиренза в суточной дозе 600 мг без рифампицина. Клинический эффект такой коррекции дозы не изучен. При коррекции дозы также следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»). Коррекция дозы рифампицина не требуется.	
Противогрибковые лекарственные средства	
Итраконазол/ эфавиренз (200 мг к 12ч/ 600 мг 1 раз в сутки)	Итраконазол: AUC: ↓39% (↓21-↓53), Cmax: ↓37% (↓20-↓51), Cmin: ↓44% концентраций итраконазола вследствие индукции CYP3A4). Гидроксиитраконазол: AUC: ↓37% (↓14-↓55), Cmax: ↓35%(↓12-↓52), Cmin: ↓43%(↓18-↓60). Эфавиренз: не выявлено клинически значимых изменений.
Поскольку нельзя выработать рекомендаций по режиму дозирования итраконазола, следует рассмотреть возможность применения альтернативных противогрибковых лекарственных средств.	
Позаконазол/ эфавиренз - / 400 мг 1 раз в сутки	Позаконазол: AUC: ↓50%, Cmax: ↓45% (индукция УДФ-глюкуронирования).
Следует избегать одновременного применения позаконазола и эфавиренза, если только ожидаемая польза для пациента не превышает возможный риск.	
Вориконазол/ эфавиренз (200 мг 2 раза в сутки/ 400 мг 1 раз в сутки)	Вориконазол: AUC: ↓77%, Cmax: ↓61%. Эфавиренз: AUC: ↑44%, Cmax: ↑38%.

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
Вориконазол/ эфавиренз (400 мг 2 раза в сутки/ 300 мг 1 раз в сутки)	Вориконазол: AUC: ↓7% (↓23-↑13)*, Cmax: ↑23% (↓1-↑53)*. Эфавиренз: AUC: ↑17% (↑6-↑29)**, Cmax: ↔**. * по сравнению с 200 мг 2 раза в сутки при применении в монотерапии, ** по сравнению с 600 мг 1 раз в сутки при применении в монотерапии (конкурентное ингибирование окислительного метаболизма).
При одновременном применении эфавиренза с вориконазолом поддерживающая доза вориконазола должна быть увеличена до 400 мг 2 раза в сутки, а доза эфавиренза снижена	
до 300 мг 1 раз в сутки. Если применение вориконазола будет прекращено, то доза эфавиренза должна быть восстановлена до начальной. Следует иметь в виду, что таблетки с низкой дозой эфавиренза в РФ не зарегистрированы.	
Флуконазол/ эфавиренз (200 мг 1 раз в сутки/ 400 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого взаимодействия не выявлено.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
Кетоконазол и другие противогрибковые средства -производные имидазола	Взаимодействие не изучалось.
Отсутствуют данные, позволяющие разработать рекомендации по режиму дозирования.	
ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	
Атовахон/ прогуанил/ эфавиренз (250 мг/ 100 мг однократная доза/ 600 мг 1 раз в сутки)	Атовахон: AUC: 175% (от 162 до 184), Cmax: 144% (от 120 до 161). Прогуанил: AUC: 143% (от 17 до 165), Cmax: *.
По возможности следует избегать одновременного применения атовахона/прогуанила с эфавирензом.	
Артеметер/ люмефантрин/ эфавиренз (20 мг/ 120 мг, 6 приемов по 4 таблетки в течение 3 дней/ 600 мг 1 раз в сутки)	Артеметер: AUC: ↓51%, Cmax: ↓21%. Дигидроартемизинин: AUC: ↓46%, Cmax: ↓38%. Люмефантрин: AUC: ↓21%, Cmax: ↔ Эфавиренз: AUC: ↓17%, Cmax: ↔ (индукция CYP3A4).
Возможно снижение антималярийного эффекта вследствие снижения концентрации артеметера, дигидроартемизинина или люмефантрина при совместном применении с эфавирензом. Следует соблюдать осторожность при совместном применении эфавиренза с артеметером/ люмефантрином.	
АНТАЦИДНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	
Антациды, содержащие алюминия гидроксид - магния гидроксид - симетикон/ эфавиренз (30 мл однократная доза/ 400 мг однократная доза) Фамотидин/эфавиренз (40 мг - однократная доза/ 400 мг - однократная доза)	Как антациды, содержащие алюминия гидроксид или магния гидроксид, так и фамотидин не оказывают неблагоприятного влияния на всасывание эфавиренза.
Маловероятно, что при применении эфавиренза с лекарственными средствами, которые влияют на pH желудочного содержимого, изменится всасываемость эфавиренза.	
АНКСИОЛИТИКИ	
Лоразепам/ эфавиренз (2 мг однократная доза/ 600 мг 1 раз в сутки)	Лоразепам: AUC: ↑7% (↑1-↑14), Cmax: ↑16% (↑2-↑32). Эти изменения не расцениваются как клинически значимые.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
АНТИКОАГУЛЯНТЫ	
Варфарин/ эфавиренз Аценокумарол/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Возможно как увеличение, так и уменьшение концентрации варфарина/ аценокумарола в плазме крови под влиянием эфавиренза.

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
Может потребоваться коррекция дозы варфарина/аценокумарола.	
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	
Карбамазепин/ эфавиренз (400 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Карбамазепин: AUC: ↓27% (↓20-↓33), Cmax: ↓20% (↓15-↓24), Cmin: ↓35% (↓24-↓44). Эфавиренз: AUC: ↓36% (↓32-↓40), Cmax: ↓21% (↓15-↓26), Cmin: ↓47% (↓41-↓53) (снижение концентраций карбамазепина вследствие индукции CYP3A4; снижение концентраций эфавиренза вследствие индукции CYP3A4 и CYP2B6). Равновесные значения AUC, Cmax и Cmin активного метаболита карбамазепина эпоксида не изменяются. Взаимодействие при одновременном применении более высоких доз эфавиренза или карбамазепина не изучалось.
Отсутствуют данные, на основании которых можно разработать рекомендации по режиму дозирования. Следует рассмотреть возможность применения другого противосудорожного лекарственного средства. Рекомендуется проводить периодический мониторинг концентрации карбамазепина в плазме крови.	
Фенитоин, фенобарбитал и другие противосудорожные лекарственные средства, являющиеся субстратами изоферментов CYP450	Взаимодействие не изучалось. Возможно как уменьшение, так и увеличение концентраций фенитоина, противосудорожных лекарственных являющихся субстратами изоферментов CYP450, если эти препараты применяются одновременно с эфавирензом.
Если эфавиренз применяется одновременно с противосудорожными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP450, необходимо осуществлять периодический мониторинг концентраций противосудорожных препаратов в крови.	
Вальпроевая кислота/ эфавиренз (250 мг 2 раза в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого влияния на фармакокинетику эфавиренза не выявлено. Ограниченные данные показывают, что клинически значимое влияние на фармакокинетику вальпроевой кислоты отсутствует.
Коррекция дозы эфавиренза не требуется. Пациенты должны находиться под наблюдением для контроля судорожных припадков.	
Вигабатрин/ эфавиренз Габапентин/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимые взаимодействия маловероятны, поскольку вигабатрин и габапентин выводятся исключительно почками в неизмененном виде и вряд ли будут конкурировать с метаболизирующими ферментами и путями выведения эфавиренза.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
АНТИДЕПРЕССАНТЫ	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	
Сертралин/ эфавиренз (50 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Сертралин: AUC: ↓39% (↓27-↓50), Cmax: ↓29% (↓15-↓40), Cmin: ↓46% (↓31-↓58). Эфавиренз: AUC: ↔; Cmax: ↑11% (↑6-↑16-), Cmin: ↔ (индукция CYP3A4).
Увеличение дозы сертралина должно проводиться с учетом клинического ответа. Коррекция дозы эфавиренза не требуется.	

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
Пароксетин/ эфавиренз (20 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
Флуоксетин/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Поскольку для флуоксетина характерен тот же метаболический профиль, что и для пароксетина, т.е. он является мощным ингибитором CYP2D6, можно ожидать, что флуоксетин также не будет взаимодействовать с эфавирензом.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
Селективные ингибиторы обратного захвата катехоламинов (норадреналина, допамина)	
Бупропион/эфавиренз (150 мг однократная доза (пролонгированного действия)/ 600 мг 1 раз в сутки)	Бупропион: AUC: ↓55% (↓48-↓62), Cmax: ↓34% (↓21-↓47). Гидроксибупропион: AUC: ↔, Cmax: ↑50% (↑20-↑80) (индукция CYP2B6).
Увеличение дозы бупропиона должно проводиться с учетом клинического ответа, однако доза не должна превышать максимально рекомендуемую дозу. Коррекция дозы эфавиренза не требуется.	
БЛОКАТОРЫ Н1 ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ	
Цетиризин/ эфавиренз (10 мг однократная доза/ 600 мг 1 раз в сутки)	Цетиризин: AUC: ↔; Cmax: ↓24% (↓18-↓30). Данные изменения не расцениваются как клинически значимые. Эфавиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов	
Дилтиазем/ эфавиренз (240 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Дилтиазем: AUC: ↓69% (↓55-↓79), Cmax: ↓60% (↓50-↓68), Cmin: ↓63% (↓44-↓75). Деацетилдилтиазем: AUC: ↓75% (↓59-↓84), Cmax: ↓64% (↓57-↓69), Cmin: ↓62% (↓44-↓75). N-монодеметилдилтиазем: AUC: ↓37% (↓17-↓52), Cmax: ↓28% (↓7-↓44), Cmin: ↓37% (↓17-↓52). Эфавиренз: AUC: ↑11% (↑5-↑18), Cmax: ↑16% (↑6-↑26), Cmin: ↑13% (↑1-↑26) (индукция CYP3A4). Увеличение фармакокинетических параметров эфавиренза не было расценено как клинически значимое.
Вопрос о необходимости коррекции дозы дилтиазема решается с учетом клинического ответа (см. инструкцию по медицинскому применению дилтиазема). Коррекция дозы эфавиренза не требуется.	
Верапамил, фелодипин, нифедипин и никардипин	Взаимодействие не изучалось. Если эфавиренз применяется одновременно с каким-либо препаратом из группы блокаторов «медленных» кальциевых каналов, которые являются субстратами изофермента CYP3A4, возможно снижение концентрации этого блокатора в плазме крови.

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
Вопрос о необходимости коррекции доз блокаторов «медленных» кальциевых каналов решается с учетом клинического ответа (см. инструкции по медицинскому применению блокаторов «медленных» кальциевых каналов).	
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	
Аторвастатин/ эфавиренз (10 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Аторвастатин: AUC: ↓43% (↓34-↓50), Cmax: ↓12% (↓1-↓26). 2-гидроксиаторвастатин: AUC: ↓35% (↓13-↓40), Cmax: ↓13% (↓0-↓23), 4-гидроксиаторвастатин: AUC: ↓4% (↓0-↓31), Cmax: ↓47% (↓9-↓51). Общая активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓34% (↓21-↓41), Cmax ↓20% (↓2-↓26).
Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы аторвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению аторвастатина). Коррекция дозы эфавиренза не требуется.	
Правастатин/ эфавиренз (40 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Правастатин: AUC: ↓40% (↓26-↓57), Cmax: ↓18% (↓59-↑12).
Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы правастатина (см. инструкцию по медицинскому применению правастатина). Коррекция дозы эфавиренза не требуется.	
Симвастатин/ эфавиренз (40 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Симвастатин: AUC: ↓69% (↓62-↑73), Cmax: ↓76% (↓63-↓79). Симвастатин кислота: AUC: ↓58% (↓39-↓68), Cmax: ↓51% (↓32-↓58). Общая активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓60% (↓52-↓68), Cmax: ↓62% (↓55-↓78) (индукция CYP3A4). При одновременном применении эфавиренза с аторвастатином, правастатином или симвастатином значения AUC и Cmax эфавиренза не изменяются.
Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы симвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению симвастатина). Коррекция дозы эфавиренза не требуется.	
Розувастатин/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Розувастатин выводится в основном в неизмененном виде через желудочно-кишечный тракт с желчью, поэтому взаимодействие с эфавирензом не ожидается.
Коррекция дозы ни одного из данных лекарственных средств не требуется.	
ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ	
Для перорального применения: Этинилэстрадиол + норгестимат/ эфавиренз (0,035 мг+ 0,25 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔, Cmax:↔, Cmin: ↓8% (↑14-↓25). Норэлгестромин (активный метаболит): AUC: ↓64% (↓62-↓67), Cmax: ↓46% (↓39-↓52), Cmin: ↓82% (↓79-↓85). Левоноргестрел (активный метаболит): AUC: ↓83% (↓79-↓87), Cmax: ↓80% (↓77-↓83), Cmin: ↓86%(↓80-↓90) (индукция метаболизма). Эфавиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клиническая значимость этих эффектов неизвестна.

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).	
Пролонгированного действия для внутримышечного введения: Депо- медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)/ эфавиренз (150 мг ДМПА в/м однократно)	В течение 3 месяцев исследования не было выявлено значимых различий в отношении фармакокинетических параметров медроксипрогестерона между добровольцами, получавшими АРВТ, с эфавирензом, и добровольцами, которые не получали АРВТ. Во втором исследовании были получены сходные результаты, хотя концентрации медроксипрогестерона в плазме крови различались в большей степени. В обоих исследованиях концентрации прогестерона в плазме крови у добровольцев, принимавших эфавиренз + депо-медроксипрогестерона ацетат, оставались низкими, что соответствовало подавлению овуляции.
В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).	
Имплантат: этоногестрел/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижения экспозиции этоногестрела (индукция CYP3A4). В пострегистрационный период наблюдения были получены отдельные сообщения об отсутствии контрацептивного эффекта при применении этоногестрела у пациенток, принимавших эфавиренз.
В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).	
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ	
Иммунодепрессанты, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус)/ эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижения экспозиции иммунодепрессанта (индукция CYP3A4). Маловероятно, что указанные иммунодепрессанты будут оказывать влияние на экспозицию эфавиренза.
Может потребоваться коррекция дозы иммунодепрессанта. Рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг концентраций иммунодепрессанта в крови в течение не менее 2 недель (до установления стабильных концентраций) с момента начала терапии эфавирензом или с момента его отмены.	
ОПИОИДЫ	
Метадон/ эфавиренз (стабильная поддерживающая доза, 35-100 мг 1 раз в сутки/ 600 мг 1 раз в сутки)	Метадон: AUC: ↓52% (↓33-↓66), Cmax: ↓45% (↓25-↓59), (индукция CYP3A4). В исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, которые вводили себе наркотические средства внутривенно, установлено, что одновременное применение эфавиренза и метадона в плазме крови и к появлению симптомов отмены опиатов. Чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены, дозу метадона увеличивали в среднем на 22%.

Лекарственные препараты, разделенные по фармакотерапевтическим группам (доза)	**Влияние на концентрацию препарата в сыворотке. Среднее изменение значений AUC, Cmax, Cmin (%) и доверительные интервалы, если применимо[a] (механизм)**
Пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов отмены. При необходимости дозу метадона следует увеличить, чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены.	
Бупренорфин/ налоксон/эфавиренз	Бупренорфин: AUC: ↓50%. Норбупренорфин: AUC: ↓ 71%. Эфавиренз: клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.
Несмотря на снижение экспозиции бупренорфина, случаев проявления симптомов отмены у пациентов не наблюдалось. Не требуется коррекция дозы ни одного из лекарственных средств при одновременном назначении бупренорфина и эфавиренза.	

[a] 90% доверительные интервалы, если не указано другое.

[b] 95% доверительные интервалы.

УДФ — уридиндифосфат.

ГМГ-КоА-редуктаза— 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Особые указания

Ламивудин

Применение ламивудина в качестве монотерапии не рекомендуется.

Передача ВИЧ-инфекции

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключать этот риск полностью нельзя. Поэтому пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени концентрация ламивудина в плазме крови (AUC) повышена вследствие снижения клиренса ламивудина, поэтому таким пациентам требуется коррекция дозы.

Тройная нуклеозидная терапия

Были получены сообщения о высокой частоте случаев вирусологической неудачи и возникновении резистентности на раннем этапе при приеме ламивудина в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом и абакавиром, а также с тенофовира дизопроксила фумаратом и диданозином в режиме один раз в сутки.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих ламивудин или другие антиретровирусные препараты, могут развиться оппортунистические инфекции или другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением врачей, имеющих опыт

лечения пациентов с ВИЧ- ассоциированными заболеваниями.

Панкреатит

Описаны редкие случаи развития панкреатита при применении ламивудина. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение действием лекарственного препарата или является следствием основного заболевания — ВИЧ-инфекции. Лечение препаратом Эфтенла необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение значений биохимических маркеров). Следует прекратить прием препарата до исключения диагноза панкреатит.

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом

Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов в виде отдельных препаратов или в комбинации, включая ламивудин. Подобные явления отмечались главным образом у женщин.

Клинические симптомы, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, включают общую слабость, анорексию, стремительную необъяснимую потерю массы тела, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боль в животе) и органов дыхания (одышка и тахипноэ), неврологические симптомы (включая моторную слабость).

Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз.

Лактоацидоз обычно развивается после нескольких месяцев лечения. Следует соблюдать осторожность при применении аналогов нуклеозидов для лечения любого пациента (особенно — женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение определенных лекарственных препаратов и употребление алкоголя).

Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, что наиболее ярко проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Зарегистрированы случаи развития митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения; главным образом эти случаи были связаны со схемами лечения, содержащими зидовудин. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти нежелательные реакции часто являлись

транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (повышение тонуса мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные нарушения транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность развития митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами.

Представленные данные не влияют на текущие рекомендации по применению антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Масса тела и обмен веществ

Масса тела, а также концентрация липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии. Эти изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. Были получены данные, подтверждающие в некоторых случаях влияние терапии на концентрацию липидов, в отношении увеличения массы тела такие данные отсутствуют. Следует проводить контроль концентрации липидов и глюкозы крови в соответствии с установленными рекомендациями по терапии ВИЧ- инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (также известна как пневмоцистная пневмония, ПП).

Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иногда имело атипичное течение.

Заболевания печени

Пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, характеризуются повышенным риском развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует также ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению данных лекарственных препаратов.

Результаты клинических исследований и данные пострегистрационного наблюдения указывают на то, что у некоторых пациентов с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В (HBV) при отмене ламивудина могут возникать клинические или лабораторные признаки рецидива гепатита, которые могут иметь более тяжелые последствия у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени. В случае отмены ламивудина у пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом В следует рассмотреть возможность проведения периодического контроля функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В.

У пациентов с уже существующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений функции печени во время проведения комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения в случае проявлений ухудшения заболевания печени у таких пациентов.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Эфтенла не следует применять одновременно с препаратами, содержащими ламивудин или эмтрицитабин.

Применение ламивудина в комбинации с кладрибином не рекомендуется.

Особые группы пациентов

Дети

В клинических исследованиях у детей, получавших ламивудин в форме раствора для приема внутрь одновременно с другими антиретровирусными препаратами в форме раствора для приема внутрь, частота супрессии вируса и экспозиция ламивудина в плазме

крови были ниже, а резистентность вируса развивалась чаще, чем у детей, получавших препараты в форме таблеток. По возможности необходимо использовать режим антиретровирусной терапии, включающий все препараты в форме таблеток. Ламивудин в форме раствора для приема внутрь, применяемый одновременно с сорбитол-содержащими лекарственными препаратами, следует применять только в тех случаях, когда невозможно применение режима терапии, включающего все препараты в форме таблеток, и когда польза проведения лечения превышает возможные риски, включая низкий уровень супрессии вируса. Следует рассмотреть необходимость более частого контроля вирусной нагрузки ВИЧ-1 при одновременном применении ламивудина с длительно применяемыми сорбитол-содержащими препаратами.

Тенофовира дизопроксила фумарат

Общие

Перед тем, как начать терапию тенофовира дизопроксила фумаратом, следует предложить анализ на антитела к ВИЧ всем пациентам, инфицированным вирусом гепатита В.

ВИЧ-1

Несмотря на то, что стабильная антиретровирусная терапия, приводящая к устойчивой супрессии вируса, в значительной степени снижает риск передачи вируса при половых контактах, тем не менее, риск не может быть исключен полностью. Меры предосторожности по предотвращению передачи инфекции следует принимать в соответствии с национальными руководствами.

Хронический гепатит В

Пациенты должны быть предупреждены о том, что способность тенофовира дизопроксила фумарата предотвращать риск передачи ВГВ другим лицам половым путем или через кровь не доказана. Следует придерживаться соответствующих мер предосторожности.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Препарат Эфтенла не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира алафенамид.

Препарат Эфтенла противопоказано применять одновременно с адефовиром.

Не рекомендуется одновременное применение тенофовира и диданозина. Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина приводит к 40-60 %

повышению системной экспозиции диданозина. что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о панкреатите и лактоацидозе, иногда с летальным исходом. Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и

диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно из-за межклеточного взаимодействия, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Применение диданозина в уменьшенной дозировке 250 мг совместно с тенофовира дизопроксила фумаратом, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологической неудачи при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.

Тройная терапия с нуклеозидами/нуклеотидами

Поступали сообщения о высокой частоте вирусологической неудачи и о появлении резистентности на ранней стадии у пациентов с ВИЧ инфекцией, если тенофовира дизопроксила фумарат сочетался с ламивудином и абакавиром, а также с ламивудином и диданозином по схеме введения 1 раз в сутки.

Влияние на функцию почек и костную ткань у взрослых

Влияние на функцию почек

Тенофовир, главным образом, выводится почками. Поступали сообщения о почечной недостаточности, нарушениях функции почек, повышенном уровне креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони) при применении тенофовира дизопроксила фумарата в клинической практике (см. раздел «Побочное действие»).

Контроль функции почек

Рекомендуется определение КК у всех пациентов до начала лечения тенофовира дизопроксила фумаратом и наблюдение за функцией почек (КК и уровень фосфата в сыворотке) после 2-4 недель лечения, через 3 месяца лечения и каждые 3-6 месяцев после у пациентов без факторов риска нарушения функции почек. Для пациентов с повышенным риском почечной недостаточности, следует рассмотреть необходимость проведения более частого контроля функции почек.

Ведение пациентов с нарушением функции почек

Если уровень фосфата в сыворотке крови <1,5мг/дл (0,48 ммоль/л) или КК снижен до < 50 мл/мин у пациента, получающего тенофовира дизопроксила фумарат, необходимо провести повторную оценку функции почек в течение 1 недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче (см. раздел «Побочное действие»). Следует также рассмотреть необходимость отмены лечения тенофовира дизопроксила фумаратом у пациентов со снижением КК до < 50 мл/мин или снижением уровня фосфата в сыворотке крови до < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Отмена лечения тенофовира дизопроксила фумаратом также должна быть рассмотрена в случае прогрессирующего снижения функции почек, если ни одна другая причина не была

определена.

Совместное применение с другими препаратами и риск нефротоксичности

Необходимо избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, аминогликозидов, амфотерицина В. фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2). Если одновременного применения тенофовира дизопроксила фумарата и нефротоксических средств избежать невозможно, необходимо еженедельно контролировать функцию почек.

Были зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности после начала терапии высокой дозой или несколькими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) у пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат и имеющих факторы риска почечной дисфункции. Почечная функция должна контролироваться надлежащим образом при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата и НПВП. Высокий риск поражения почек был зарегистрирован у пациентов, получающих тенофовира дизопроксила фумарат в сочетании с ингибитором протеазы бустированным ритонавиром или кобицистатом. Этим пациентам требуется тщательный мониторинг функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов с факторами риска нарушения функции почек, совместный прием тенофовира дизопроксила фумарата с бустированным ингибитором протеазы должен быть тщательно проанализирован.

Клиническая оценка применения тенофовира дизопроксила фумарата не проводилась у пациентов, принимавших лекарственные препараты, которые выводятся также почками, через транспортные белки транспортеров органических анионов человека (hOAT) 1 и 3 или MRP4 (например, цидофовир. известный нефротоксический лекарственный препарат). Эти почечные транспортные белки могут отвечать за тубулярную секрецию и, частично, выведение тенофовира и цидофовира через почки. Поэтому фармакокинетика лекарственных препаратов, которые выводятся также почками, включая транспортные белки hOAT 1 и 3 или MRP4, может изменяться в случае одновременного применения. При отсутствии крайней необходимости, одновременное применение лекарственных средств, которые выводятся одними и теми же путями через почки, не рекомендуется. Если такого применения избежать невозможно, следует еженедельно наблюдать за функцией почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушение функции почек

Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата в отношении почек исследовалась в очень ограниченной степени у пациентов с нарушением функции почек (КК < 80 мл/мин).

Взрослые пациенты с КК <50 мл/мин, в том числе пациенты, которым необходим гемодиализ

Данные о безопасности и эффективности действия тенофовира дизопроксила фумарата для пациентов с нарушенной функцией почек ограничены. По этой причине тенофовира дизопроксила фумарат необходимо применять, только если потенциальная польза от лечения превышает потенциальные риски. Применение тенофовира дизопроксила фумарата не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) и пациентам, которым необходим гемодиализ. Если недоступно другое лечение, можно изменить интервал между дозами и тщательно следить за функцией почек (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Воздействие на костную ткань

В контролируемом 144-недельном клиническом исследовании по сравнению тенофовира дизопроксила фумарата со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавирензом среди ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, в обеих группах наблюдались небольшие снижения МПК бедренной кости и позвоночника.

Снижение МПК позвоночника и изменения от исходных показателей биомаркеров метаболизма костной ткани были достоверно более выраженными в группе тенофовира дизопроксила фумарата на 144 неделе. Снижение МПК бедренной кости было достоверно более выраженным в этой группе до 96 недель. Однако через 144 недели повышения риска переломов или признаков клинически значимых патологий костной ткани не наблюдалось.

В других исследованиях (проспективных и перекрестных) наиболее выраженные изменения МПК были обнаружены у пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат в составе схемы, содержавшей бустированный ингибитор протеазы. Пациентам с остеопорозом, имеющим высокий риск переломов, следует подбирать другие методы лечения.

Патологические изменения костной ткани (изредка ведущие к переломам) могут обусловливаться поражением проксимальных канальцев почек (см. раздел «Побочное действие»).

При подозрении или выявлении патологических изменений костной ткани следует обратиться за консультацией к соответствующему специалисту.

Влияние на функцию почек и костную ткань у детей с 12 до 18 лет

Отдаленные последствия влияния на костную ткань и токсическое воздействие на почки у детей окончательно не установлены. Кроме того, не до конца установлена обратимость токсического воздействия на почки. Поэтому рекомендуется использовать многосторонний

подход для адекватного определения в каждом отдельном случае соотношения польза/риск лечения, принятия решения о соответствующем наблюдении в ходе лечения (включая принятие решения об отмене терапии) и рассмотрения целесообразности применения дополнительных препаратов.

Контроль функции почек

Перед началом лечения необходимо провести оценку функции почек (КК и уровень фосфатов в сыворотке крови), а также необходимо осуществлять наблюдение в ходе лечения, как и для взрослых (см. выше).

Ведение пациентов с нарушением функции почек

Если у любого пациента детского возраста, получающего тенофовира дизопроксила фумарат, уровень фосфатов в сыворотке крови < 3,0 мг/дл (0,96 ммоль/л), необходимо провести повторную оценку функции почек в течение 1 недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче. При подозрении на нарушения со стороны почек или их выявлении необходимо проконсультироваться с нефрологом с целью рассмотрения необходимости отмены лечения тенофовира дизопроксила фумаратом. Отмена лечения тенофовира дизопроксила фумаратом также должна быть рассмотрена в случае прогрессирующего снижения функции почек, когда ни одна другая причина не была определена.

Совместное применение и риск нефротоксичности

Необходимо следовать тем же рекомендациям, которые применимы для взрослых (см. выше).

Нарушение функции почек

Противопоказано применять тенофовира дизопроксила фумарат у детей с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). Не следует начинать терапию тенофовира дизопроксила фумаратом у детей с нарушением функции почек, а также необходимо отменить лечение у тех пациентов детского возраста, у которых нарушение функции почек развилось в течение терапии тенофовиром.

Воздействие на костную ткань

Тенофовира дизопроксила фумарат может стать причиной снижения МПК. Влияние изменения МПК, связанного с тенофовира дизопроксила фумаратом на костную ткань в отдаленной перспективе и на риск переломов в будущем в настоящее время неизвестно.

При обнаружении или подозрении на костную патологию у детей необходимо проконсультироваться с эндокринологом и/или нефрологом.

Заболевания печени

Данные относительно безопасности и эффективности для пациентов после пересадки

печени очень малочисленны.

Данные относительно безопасности и эффективности приема тенофовира дизопроксила фумарата для пациентов с хроническим гепатитом В, с декомпенсированным циррозом печени и степенью > 9 по классификации Чайлд-Пью, ограничены. Такие пациенты могут иметь более высокий риск серьезных побочных реакций со стороны печени и почек. Вследствие этого необходимо тщательно контролировать параметры гепатобилиарной системы и почек у данной категории пациентов.

Обострение гепатита

Обострение во время лечения: Спонтанные обострения хронического гепатита В являются относительно частыми и характеризуются временным повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови. После начала антивирусного лечения у некоторых пациентов может повышаться активность АЛТ в сыворотке крови (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов с компенсированным заболеванием печени повышение активности АЛТ в сыворотке крови обычно не сопровождается повышением концентрации билирубина в сыворотке крови или декомпенсацией функции печени. Пациенты с циррозом печени могут иметь повышенный риск декомпенсации функции печени после обострения гепатита, поэтому за ними необходимо тщательное наблюдение во время лечения.

Обострение после прекращения лечения: Также сообщалось об обострении гепатита у пациентов, прекративших лечение гепатита В. Обострения после отмены терапии обычно связаны с повышением концентрации ДНК вируса гепатита В. и большинство из них разрешаются без дополнительных вмешательств. Однако сообщалось о тяжелых обострениях, включая летальные случаи. В течение 6 месяцев после прекращения лечения гепатита В необходимо регулярно контролировать функциональное состояние печени по клиническим и лабораторным показателям. В случае необходимости может быть целесообразным возобновление лечения гепатита В. Для пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или с циррозом прекращение лечения не рекомендуется, поскольку обострение гепатита после отмены терапии может привести к декомпенсации функции печени.

У пациентов с декомпенсированным циррозом обострение гепатита протекает особенно серьезно, иногда с летальным исходом.

Сопутствующая инфекция вирусами гепатита С или D: Данные относительно эффективности тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита С или D отсутствуют.

Сопутствующая инфекция ВИЧ-1 и вирусом гепатита В: В связи с риском развития резистентности ВИЧ у пациентов с сопутствующей инфекцией ВИЧ/ВГВ тенофовира

дизопроксила фумарат необходимо применять только как часть соответствующей антиретровирусной комбинированной схемы. Пациенты, у которых ранее была отмечена патология печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту отклонений показателей функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и за ними необходимо наблюдать в соответствии со стандартной практикой. При ухудшении течения заболевания печени у таких пациентов, следует рассмотреть вопрос о необходимости перерыва в лечении или отмене лечения. Однако необходимо отметить, что повышение активности АЛТ может быть частью положительного противовирусного ответа в отношении ВГВ на терапию тенофовира дизопроксила фумаратом, см. выше *«Обострение гепатита».*

Применение с некоторыми препаратами, действующими на вирус гепатита С

Показано, что совместное применение тенофовира дизопроксила фумарата с препаратами ледипасвир/софосбувир, велпатасвир/софосбувир или велпатасвир/воксилапревир/софосбувир повышает концентрацию тенофовира в плазме крови, особенно при сочетании со схемой лечения ВИЧ-инфекции, содержащей тенофовира дизопроксила фумарат и бустер (ритонавир или кобицистат). Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата в сочетании с препаратами ледипасвир/софосбувир, велпатасвир/софосбувир или велпатасвир/воксилапревир/софосбувир и бустером (ритонавир или кобицистат) не установлена. Необходимо анализировать потенциальный риск и преимущества, связанные с совместным назначением препаратов ледипасвир/софосбувир, велпатасвир/софосбувир или велпатасвир/воксилапревир/софосбувир и тенофовира дизопроксила фумарата в сочетании с бустированным ингибитором протеазы ВИЧ (например, атазанавиром или дарунавиром), особенно для пациентов с повышенным риском нарушения функции почек. Пациенты, получающие препараты ледипасвир/софосбувир, велпатасвир/софосбувир или велпатасвир/воксилапревир/софосбувир одновременно с тенофовира дизопроксила фумаратом и бустированным ингибитором протеазы ВИЧ. должны находиться под наблюдением для выявления нежелательных реакций, связанных с тенофовира дизопроксила фумаратом.

Масса тела и параметры метаболизма

Во время антиретровирусной терапии возможно увеличение массы тела и повышение уровней липидов и глюкозы в плазме крови. Эти изменения частично могут быть обусловлены контролем заболевания и стилем жизни. Что касается липидов, в некоторых случаях повышение их уровня свидетельствует об эффективности лечения; в то время как убедительных доказательств, связывающих увеличение массы тела с какой-либо

конкретной схемой лечения, нет. Контроль уровня липидов и глюкозы крови проводится в соответствии с общепринятыми протоколами лечения ВИЧ-инфекции. Расстройства липидного обмена следует контролировать принятыми в клинической практике методами.

Митохондриальные нарушения после внутриутробного воздействия

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут в различной степени влиять на функцию митохондрий. Особенно выраженные эффекты вызывают ставудин, диданозин и зидовудин. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-негативных детей первого года жизни, подвергшихся внутриутробному и (или) постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов, в основном при схемах лечения с применением зидовудина. Среди основных зарегистрированных нежелательных реакций отмечаются гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти изменения часто имели преходящий характер. В редких случаях были зарегистрированы поздние неврологические нарушения (гипертония, судороги, поведенческие нарушения). В настоящее время неизвестно, являются ли неврологические нарушения преходящими или постоянными. Возможность таких нарушений невыясненной этиологии, особенно неврологических нарушений, следует учитывать при наблюдении за детьми, подвергшимися внутриутробному воздействию нуклеотидных или нуклеозидных аналогов. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации, согласно которым ВИЧ-положительным беременным женщинам необходимо проведение антиретровирусной терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

В начале антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может возникнуть воспалительная реакция на возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций и привести к тяжелым клиническим состояниям или усилению выраженности симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель после начала лечения. Примерами могут служить цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная *{Pneumocystis jirovecii)* пневмония. Следует отслеживать любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, своевременно назначить лечение. Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), сопровождавших реактивацию иммунитета; однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Хотя этиология остеонекроза считается многофакторной (включая использование глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, наличие тяжелой иммуносупрессии, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза регистрировались особенно часто у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или при длительном приеме комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обращаться за консультацией к врачу при появлении ломоты или боли в суставах, скованности в суставах или затруднениях в движении.

Пациенты пожилого возраста

Тенофовира дизопроксила фумарат не был исследован у пациентов старше 65 лет. Пациенты старшего возраста имеют большую вероятность ухудшения функции почек, поэтому необходимо соблюдать осторожность при лечении тенофовира дизопроксила фумаратом.

Эфавиренз

Эфавиренз не должен применяться в качестве единственного препарата для лечения ВИЧ-инфекции, а также не должен добавляться в качестве единственного препарата к неэффективной схеме терапии. Как и в случае других ННИОТ, при применении эфавиренза в монотерапии может быстро развиться резистентность вируса. При выборе новых антиретровирусных препаратов для применения в комбинации с эфавирензом следует учитывать возможность развития перекрестной резистентности вируса (см. раздел «Фармармакодинамика»).

Не рекомендуется применение эфавиренза одновременно с таблетированными лекарственными препаратами с фиксированными комбинациями эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксилфумарата, если только не требуется коррекция дозы (например, при применении с рифампицином).

Не рекомендуется одновременное применение эфавиренза с препаратами на основе экстракта Гинкго Билоба.

При назначении препаратов для одновременного применения с эфавирензом врач должен обратиться к инструкциям по медицинскому применению данных лекарственных препаратов.

На фоне проведения АРВТ нельзя исключить риск передачи ВИЧ другим лицам во время сексуального контакта или через кровь. В связи с этим следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Сопутствующая антиретровирусная терапия: если прием какого-либо антиретровирусного средства в составе комбинированной АРВТ отменяется в связи с подозрением на непереносимость, необходимо рассмотреть возможность одновременной отмены всех антиретровирусных средств. Прием всех отмененных антиретровирусных препаратов должен быть возобновлен сразу после исчезновения симптомов непереносимости. Не рекомендуется прерываемая монотерапия и последовательное повторное назначение антиретровирусных средств из-за повышения вероятности появления резистентного к терапии вируса.

Кожная сыпь: в клинических исследованиях эфавиренза наблюдались легко и умеренно выраженные высыпания, которые обычно исчезали при продолжении терапии. Прием соответствующих блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов и/или глюкокортикостероидов может улучшить переносимость и способствовать скорейшему исчезновению кожной сыпи. Тяжелая форма кожной сыпи, сопровождаемая волдырями, десквамацией эпителия или образованием язв, наблюдалась менее чем у 1% пациентов, принимавших эфавиренз. Многоформная экссудативная эритема или синдром Стивенса-Джонсона встречались у 0,1% пациентов. Если у пациентов возникает тяжелая форма сыпи, сопровождаемая возникновением волдырей, десквамацией эпителия с вовлечением слизистых оболочек или лихорадкой, необходимо немедленно прекратить прием эфавиренза. Эфавиренз не рекомендован пациентам, у которых была угрожающая жизни кожная реакция (например, синдром Стивенса-Джонсона). В случае прекращения терапии эфавирензом необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема других антиретровирусных средств, чтобы избежать появления резистентного к терапии вируса (см. раздел «Побочное действие»).

Случаи кожной сыпи зарегистрированы у 59 из 182 детей (32%), получавших лечение эфавирензом в 3 клинических исследованиях средней продолжительностью 123 недели. У 6 детей сыпь была тяжелой. Медиана времени начала появления сыпи у детей составила 27 дней (3-1504 дня). Перед началом терапии эфавирензом у детей им может быть рекомендована соответствующая антигистаминная терапия в качестве профилактики.

Опыт применения эфавиренза у пациентов, которым были отменены другие антиретровирусные средства из класса ННИОТ, ограничен (см. раздел «Побочное действие»). Эфавиренз не рекомендован пациентам, у которых ранее на фоне приема других ННИОТ развились угрожающие жизни кожные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона).

Симптомы со стороны психики: имеются данные о возникновении нежелательных явлений со стороны психики у пациентов, принимавших эфавиренз. Пациенты, имеющие в анамнезе психические расстройства, находятся в группе повышенного риска по развитию серьезных нежелательных явлений со стороны психики. В частности, тяжелая депрессия наиболее часто наблюдалась у пациентов с депрессией в анамнезе. Также имеются пострегистрационные данные о случаях тяжелой депрессии, смерти в результате суицида, бреда и психозоподобного поведения. Пациентов необходимо предупредить о том, что при развитии таких симптомов, как тяжелая депрессия, психозы или суицидальные идеи, они должны немедленно сообщить об этом своему врачу. Врач должен определить возможную связь этих симптомов с приемом эфавиренза, и, если эта связь подтверждается, оценить соотношение риска для пациента при продолжении терапии и потенциальной пользы от приема препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Симптомы со стороны нервной системы: у пациентов, принимавших эфавиренз в дозе 600 мг 1 раз в сутки в рамках клинических исследований, часто наблюдались следующие симптомы: головокружение, бессонница, сонливость, снижение концентрации и патология 27 сновидений, а также встречались другие нежелательные явления (см. раздел «Побочное действие»). Симптомы со стороны нервной системы обычно наблюдались в течение первого или второго дня терапии и в большинстве случаев исчезали после первых 2-4 недель. Пациентов необходимо проинформировать о том, что такие симптомы, если они появляются, обычно исчезают при продолжении терапии и не являются признаком возможных нарушений со стороны психики, которые встречаются реже.

Судорожные припадки: сообщалось о судорогах у пациентов, принимавших эфавиренз, особенно у пациентов с судорогами в анамнезе. При одновременном применении противосудорожных лекарственных средств, метаболизирующихся в основном в печени, таких как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, следует периодически проводить определение концентраций этих препаратов в плазме крови. Исследование взаимодействий лекарственных средств показало, что при одновременном применении карбамазепина и эфавиренза концентрации карбамазепина в плазме крови снижались (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Пациенты с судорожными припадками в анамнезе должны находиться под особым наблюдением.

Нежелательные явления со стороны печени: в пострегистрационный период наблюдения было получено небольшое число сообщений о развитии печеночной недостаточности у пациентов без указаний на заболевания печени в анамнезе, а также без других выявленных

факторов риска (см. раздел «Побочное действие»). В связи с этим рекомендуется осуществлять мониторинг активности «печеночных» ферментов даже у пациентов без печеночной дисфункции в анамнезе или других факторов риска.

Влияние пищи: при применении эфавиренза во время приема пищи может возрастать экспозиция эфавиренза (см. раздел «Фармакологические свойства»), что может приводить к увеличению частоты нежелательных реакций (см. раздел «Побочное действие»). В связи с этим рекомендуется принимать эфавиренз натощак, желательно на ночь.

Синдром восстановления иммунитета: данный синдром наблюдался у пациентов с тяжелым иммунодефицитом в любой момент после начала проведения комбинированной АРВТ. В результате усиления иммунного ответа вследствие терапии в течение нескольких недель или месяцев от начала лечения может развиться воспалительная реакция на неактивные или остаточные оппортунистические инфекции, такие как цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (прежнее название — *Pneumocystis carinii).* Такие воспалительные симптомы нуждаются в дальнейшей оценке и назначении соответствующего лечения.

Аутоиммунные нарушения (такие как диффузный тиреотоксический зоб) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время начальных проявлений сильно варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.

Липодистрофия и метаболические нарушения: комбинированная АРВТ ассоциирована с перераспределением подкожно-жировой клетчатки тела (липодистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Отдаленные последствия этого явления пока неизвестны и механизм его развития изучен недостаточно. Предполагается связь между висцеральным липоматозом и применением ингибиторов протеазы и липоатрофии и применением НИОТ. Повышенный риск развития липодистрофии может быть обусловлен как индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст, так и факторами, связанными с приемом препаратов, такими как продолжительная АРВТ и связанные с ней метаболические нарушения. В связи с этим при клиническом обследовании пациента следует проводить физикальное обследование, обращая внимание на перераспределение подкожно-жировой клетчатки, а также определять концентрацию липидов в сыворотке крови натощак и концентрацию глюкозы в крови. Нарушения липидного обмена должны корректироваться в соответствии с клиническими проявлениями (см. раздел «Побочное действие»).

Остеонекроз: хотя этиология данного заболевания признана многофакторной (включая применение кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелую иммуносупрессию, повышенный индекс массы тела), случаи остеонекроза наблюдались преимущественно у пациентов с длительной ВИЧ-инфекцией и/или у пациентов, длительно получавших комбинированную АРВТ. Пациенты должны незамедлительно обратиться к врачу при появлении болей в суставах, снижении подвижности суставов или трудностях при ходьбе.

Особые группы пациентов

Пациенты с заболеваниями печени: эфавиренз противопоказан пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по системе Чайлд-Пью) (см. разделы «Противопоказания», «Фармакологические свойства») и не рекомендуется пациентам с поражением печени средней степени тяжести, поскольку на данный момент недостаточно данных, чтобы установить, нужна ли в таких случаях коррекция дозы. Вследствие интенсивного метаболизма эфавиренза системой цитохрома Р450 и ограниченного опыта клинического применения препарата у пациентов с хроническими заболеваниями печени следует соблюдать осторожность при назначении эфавиренза пациентам с заболеваниями печени легкой степени тяжести. При этом пациенты должны находиться под наблюдением для своевременного выявления дозозависимых нежелательных реакций, особенно со стороны нервной системы. Также через 29 определенные интервалы времени следует проводить лабораторные анализы для оценки состояния печени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Безопасность и эффективность эфавиренза не подтверждены у пациентов со значимыми нарушениями функции печени в анамнезе. Пациенты с хроническим гепатитом В или С, принимающие комбинированную АРВТ, входят в группу риска развития тяжелых нежелательных реакций со стороны печени, которые могут привести к летальному исходу. У пациентов с нарушением функции печени в анамнезе, включая хронический активный гепатит, повышается частота развития нарушений функции печени при комбинированной АРВТ, поэтому такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной схемой. У пациентов с ухудшением течения заболевания печени или с устойчивым увеличением активности сывороточных трансаминаз, превышающим более чем в 5 раз ВГН, польза от продолжения терапии эфавирензом должна сопоставляться с возможным риском в отношении возникновения гепатотоксичности. В отношении таких пациентов следует рассмотреть вопрос о целесообразности прерывания или отмены АРВТ

(см. раздел «Побочное действие»).

При одновременном применении других лекарственных средств с известной гепатотоксичностью рекомендуется проводить контроль активности «печеночных» ферментов. Пациентам с гепатитом В или С, при назначении комбинированной противовирусной терапии следует также руководствоваться инструкциями по применению назначаемых препаратов для лечения гепатита В или С.

Пациенты с почечной недостаточностью: фармакокинетика эфавиренза у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, однако в связи с тем, что в неизмененном виде почками выводится менее 1% принятой дозы эфавиренза, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза (см. раздел «Фармакологические свойства»). Опыт применения эфавиренза у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствует, в связи с чем у таких пациентов следует проводить тщательный мониторинг безопасности применения препарата.

Пациенты пожилого возраста: поскольку в клинические исследования было включено небольшое количество пожилых пациентов, нет оснований предполагать, что действие препарата на пациентов пожилого возраста отличается от такового у более молодых пациентов.

Дети: применение эфавиренза у детей младше 3 мес. или с весом менее 3,5 кг не исследовалось.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния на способность управления транспортными средствами, механизмами не проводились. Однако, на фоне приема эфавиренза и тенофовира может возникать головокружение. Эфавиренз может также вызывать нарушение концентрации внимания и сонливость. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае появления указанных симптомов, им следует воздержаться от выполнения потенциально опасных видов деятельности, таких как управление транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 300 мг + 600 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 30 таблеток в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся. По 1 банке вместе с инструкцией помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, Красногвардейская д.23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск ул. Р. Люксембург 184.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Фармасинтез», Россия,

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д.184,

Тел: 8-800-100-1550,

www.pharmasyntez.com

Вице-президент
по качеству и регуляторным вопросам
АО «Фармасинтез» Малых Н.Ю.