МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АТРИПЛА®

Регистрационный номер: ЛП-003743

Торговое наименование: Атрипла®

Группировочное наименование: Тенофовир + Эмтрицитабин + Эфавиренз

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка содержит:

действующие вещества: тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг (что соответствует 245 мг тенофовира дизопроксила), эмтрицитабин 200 мг и эфавиренз 600 мг;

вспомогательные вещества:

кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат (Е572), целлюлоза микрокристаллическая (Е460), натрия лаурилсульфат,

оболочка таблетки:

Опадрай II розовый 85F94172, содержащий краситель железа оксид черный, краситель железа оксид красный, макрогол 3350, поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (Е171).

ОПИСАНИЕ

Капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой “123” на одной из сторон.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное (ВИЧ) средство

Код АТХ: J05AR06

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Атрипла® – это комбинированный препарат с фиксированной дозой эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата.

Эфавиренз представляет собой ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1). Эфавиренз является неконкурентным ингибитором обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ-1 и не оказывает значимого ингибирующего действия на ОТ вируса иммунодефицита человека-2 (ВИЧ-2) и ДНК-полимеразы (α, β, γ и δ) клеток человека. Эмтрицитабин является нуклеозидным аналогом цитидина и относится к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ). Тенофовира дизопроксил фумарат - относится к НИОТ, который *in vivo* превращается в тенофовир, аналог нуклеозидмонофосфата (нуклеотида) аденозина монофосфата.

Эмтрицитабин и тенофовир фосфорилируются под действием внутриклеточных ферментов с образованием эмтирицитабина трифосфата и тенофовира дифосфата, соответственно. В исследованиях *in vitro* было показано, что и эмтрицитабин, и тенофовир при их одновременном присутствии в клетках могут быть полностью фосфорилированы. Эмтрицитабина трифосфат и тенофовира дифосфат ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1 по конкурентному механизму, приводя к терминации синтеза цепи вирусной ДНК.

Эмтрицитабина трифосфат, так же как и тенофовира дифосфат, являются слабыми ингибиторами ДНК-полимераз млекопитающих, признаков их токсичности по отношению к митохондриям *in vitro* и *in vivo* не наблюдалось.

Электрофизиология сердца

Влияние эфавиренза на интервал QTc оценивалось в открытом перекрестном исследовании интервала QT с положительным контролем и плацебо-контролем, с фиксированной последовательностью в трех периодах с тремя схемами лечения и с участием 58 пациентов с полиморфизмом гена CYP2B6. Средняя C_{max} эфавиренза у пациентов с генотипом CYP2B6 *6/*6 после приема суточной дозы 600 мг на протяжении 14 дней в 2,25 раза превышала среднюю C_{max}, наблюдаемую у пациентов с генотипом CYP2B6 *1/*1. Была отмечена прямая зависимость между концентрацией эфавиренза и удлинением интервала QTc. На основании зависимости концентрация - интервал QTc среднее удлинение интервала QTc и верхняя граница его 90 % ДИ составляют соответственно 8,7 мс и 11,3 мс у пациентов с генотипом CYP2B6*6/*6 после приема суточной дозы 600 мг на протяжении 14 дней (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Противовирусная активность *in vitro*

Эфавиренз проявляет противовирусную эффективность в отношении большинства лабораторных изолятов, относящихся к подтипу не-B (A, AE, AG, C, D, F, G, J и N), однако, установлена сниженная противовирусная активность относительно вирусов группы O. Эмтрицитабин проявляет противовирусную активность в отношении подтипов A, B, C, D, E, F и G ВИЧ-1. Тенофовир проявляет противовирусную активность в отношении подтипов A, B, C, D, E, F, G и O ВИЧ-1. Как эмтрицитабин, так и тенофовир проявляют специфическую активность в отношении штаммов ВИЧ-2 и антивирусную активность против вируса гепатита B. В исследованиях *in vitro* комбинации эфавиренза и эмтрицитабина, эфавиренза и тенофовира, и эмтрицитабина и тенофовира наблюдался аддитивный или синергический противовирусный эффект.

Резистентность

Резистентность к эфавирензу может быть выявлена *in vitro* и приводить к единичной или множественным заменам аминокислот в гене ОТ ВИЧ-1, включая L100I, V108I, V179D и Y181C. K103N - наиболее часто встречающаяся замена в гене ОТ в вирусных изолятах у пациентов с возобновлением активной репликации ВИЧ в клинических исследованиях эфавиренза. Встречались замены в гене ОТ в позициях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225, но с меньшей частотой, при этом часто - только в комбинации с K103N. При изучении перекрестной резистентности к эфавирензу, невирапину и делавирдину *in vitro* показано, что замена K103N приводит к потере восприимчивости ко всем трем ННИОТ. Возникновение перекрестной резистентности между эфавирензем и препаратами НИОТ маловероятно, поскольку они имеют разные участки связывания с мишенью и отличаются по механизму действия. Вероятность перекрестной резистентности между эфавирензем и ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ также низка вследствие того, что в качестве мишеней участвуют различные ферменты. Резистентность к эмтрицитабину или тенофовиру наблюдалась в исследованиях *in vitro* и у некоторых ВИЧ-1 инфицированных пациентов вследствие возникновения замен M184V или M184I в гене ОТ при применении эмтрицитабина или замены K65R в гене ОТ при применении тенофовира. Вирусные изоляты, резистентные к эмтрицитабину с мутациями M184V/I, оказались также устойчивы к ламивудину, однако, оставались восприимчивы к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину. Мутация K65R также может наблюдаться при применении абакавира или диданозина и, в свою очередь, также может приводить к снижению эффекта при применении этих средств в сочетании с

ламивудином, эмтрицитабином и тенофовиром. Применения тенофовира дизопроксил фумарата следует избегать у пациентов со штаммами ВИЧ-1, имеющими мутацию K65R. При наличии мутаций K65R и M184V/I полностью сохраняется чувствительность к эфавирензу. Кроме того, замена K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, обусловленная тенофовиром, селектируется тенофовиром и приводит к незначительному снижению чувствительности к абакавиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

При экспрессии вирусом ВИЧ-1 трех и более мутаций, индуцированных аналогами тимидина, включающих замену M41L или L210W в гене ОТ, было отмечено снижение чувствительности к тенофовира дизопроксил фумарату.

Резистентность in vivo (у пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию, АРТ)

У пациентов, ранее не получавших АРТ, и в случаях, когда эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат применяли как отдельные лекарственные препараты (или эфавиренз и комбинированный препарат, содержащий эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат), у всех пациентов с подтвержденной ВИЧ РНК более 400 копий/мл а также у пациентов, которые прекратили терапию, при генотипировании изолятов ВИЧ-1, было установлено, что:

- мутации M184V/I обнаруживались в 10,5% случаев при изучении изолятов от пациентов, получавших терапию, включающую эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат, и в 34,5% случаев при изучении изолятов от пациентов, которые получали эфавиренз и комбинацию ламивудина и зидовудина ($p<0,05$);
- в проанализированных образцах не были обнаружены мутации K65R или K70E;
- генотипическая резистентность к эфавирензу, проявляющаяся мутацией K103N, была обнаружена в образцах у 68% пациентов, получавших терапию, включающую эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат, и у 72% пациентов, которые получали эфавиренз и комбинацию ламивудина и зидовудина.

Пациенты с одновременным инфицированием ВИЧ и вирусом гепатита В (ВГВ)

Ограниченный опыт клинического применения на пациентах, коинфицированных ВИЧ и ВГВ, дает основания полагать, что эмтрицитабин или тенофовира дизопроксил фумарат в комбинированной антиретровирусной терапии для контроля ВИЧ-инфекции также приводит к

снижению ДНК ВГВ (снижение на 3 log_{10} или снижение от 4 до 5 log_{10}, соответственно) (см. раздел «Особые указания»).

Фармакокинетика

Биоэквивалентность одной таблетки препарата Атрипла®, покрытой пленочной оболочкой, и комбинации одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой эфавиренза 600 мг, одной твердой капсулы эмтрицитабина 200 мг, и одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, тенофовира дизопроксила 245 мг (эквивалентно 300 мг тенофовира дизопроксил фумарата), при их одновременном применении, подтверждена при оценке однократного применения натощак у здоровых добровольцев.

Всасывание

У ВИЧ-инфицированных пациентов, максимальные концентрации эфавиренза в плазме крови отмечаются через 5 часов, а равновесные концентрации в плазме крови достигаются через 6 - 7 дней. При применении эфавиренза 1 раз в сутки в дозе 600 мг, максимальная концентрация (C_{max}) составляет 12,9±3,7 ммоль (%CV 29%) (в равновесном состоянии минимальная концентрация (C_{min}) составляет 5,6±3,2 ммоль (57%), а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) - 184±73 ммоль*ч (40%)).

Эмтрицитабин быстро всасывается, при этом его максимальная концентрация в крови достигается через 1-2 часа после приема. При многократном применении эмтрицитабина, равновесная концентрация в плазме крови C_{max} составляет 1,8±0,7 мкг/мл (39%), равновесная концентрация в плазме крови C_{min} - 0,09±0,07 мкг/мл (80%) и AUC - 10,0±3,1 мкг*ч/мл (31%) в интервале более 24 часов между введением доз.

После приема внутрь натощак тенофовира дизопроксил фумарата в дозе 300 мг инфицированными ВИЧ-1 пациентами максимальная концентрация в крови достигается в течение 1 часа, а C_{max} и AUC составляют 296±90 нг/мл (30%) и 2287±685 нг*ч/мл (30%), соответственно. Биодоступность тенофовира у пациентов при приеме натощак тенофовира дизопроксил фумарата составляет около 25%.

Влияние пищи на всасывание

Всасывание препарата Атрипла® при приеме вместе с пищей не изучали.

При приеме вместе с пищей с высоким содержанием жиров 600 мг эфавиренза в виде капсул, AUC и C_{max} эфавиренза повышается на 28% и 79%, соответственно, по сравнению с концентрациями при его приеме натощак. Прием комбинации тенофовира дизопроксил фумарата и эмтрицитабина после приема пищи с высоким и низким содержанием жиров, по сравнению с применением натощак, сопровождается повышением AUC тенофовира на 43,6% и 40,5%, и C_{max} – на 16% и 13,5%, соответственно, и не оказывает влияния на содержание эмтрицитабина в крови.

Препарат Атрипла® рекомендуется применять натощак, поскольку прием пищи может повышать концентрацию эфавиренза в крови и увеличивать частоту нежелательных лекарственных реакций (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»). Предполагается, что при применении препарата Атрипла® натощак концентрация тенофовира в плазме крови будет на 30% ниже, как и при сравнении с приемом тенофовира дизопроксил фумарата после еды в комбинации с моно-препаратами.

Распределение

Связь эфавиренза с белками плазмы крови высокая (>99%), преимущественно с альбумином. При изучении *in vitro* показано, что связь эмтрицитабина с белками плазмы крови человека составляет менее 4% и не зависит от величины дозы в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл. После приема внутрь эмтрицитабин свободно распределяется в организме. Среднее соотношение концентрации в плазме крови и цельной крови составляет около 1,0, а соотношение концентраций в семенной жидкости и плазме крови – около 4,0. При применении тенофовира в диапазоне доз от 0,01 до 25 мкг/мл, концентрация его в крови и связь с белками плазмы или сыворотки крови *in vitro* выше, и составляет менее 0,7% и 7,2%, соответственно. После приема внутрь тенофовир свободно распределяется в организме.

Метаболизм

Изучение метаболизма у человека и в исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека показало, что эфавиренз метаболизируется с участием изоферментов системы цитохрома (CYP) с образованием гидроксилированных метаболитов с последующим глюкуронированием образованных метаболитов. Метаболиты фармакологически 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 CYP, такие как 2C9, 2C19 и 3A4. В исследованиях *in vitro*

эфавиренз не ингибировал CYP2E1, а CYP2D6 и CYP1A2 ингибировал только в концентрациях, которые были значительно выше применяемых в лечении.

Экспозиция эфавиренза в плазме крови может увеличиваться у пациентов, гомозиготных по полиформизму гена G516T изофермента CYP2B6. Клиническое значение такой связи неизвестно, однако, нельзя исключить возможный риск повышения частоты и степени тяжести связанных с эфаверензом нежелательных явлений.

Установлено, что эфавиренз индуцирует изоферменты CYP3A4 и CYP2B6, что приводит к усилению его собственного метаболизма. Также показано, что эфавиренз индуцирует уридиндифосфат-глукуронилтрансферазу (УДФ-ГТ1А1). При одновременном приеме с эфавирензем, в крови снижается концентрация ралтегравира (являющегося субстратом УДФ-ГТ1А1) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Несмотря на то, что данные исследований in vitro показывают, что эфавиренз подавляет CYP2C9 и CYP2C19, имеются противоречивые данные как о повышении, так и снижении экспозиции субстратов этих ферментов при одновременном введении с эфавирензом *in vivo*. Результирующий эффект совместного применения неясен.

Данные о метаболизме эмтрицитабина ограничены. Известно, что эмтрицитабин подвергается окислению тиоловой части с образованием 3'-сульфоксидных диастереоизомеров (около 9% дозы) и конъюгатов с глюкуроновой кислотой в форме 2'-О-глюкуронида (около 4% дозы). В исследованиях *in vitro* установлено, что ни тенофовира дизопроксил фумарат, ни тенофовир, не являются субстратами ферментов системы цитохрома. В свою очередь, ни эмтрицитабин, ни тенофовир, не ингибируют метаболизм лекарственных средств, происходящий с участием основных изоферментов CYP. Эмтрицитабин не ингибировал уридин 5'-дифосфоглюкуронил трансферазу (УДФ), фермент, отвечающий за взаимосвязь с глюкуроновой кислотой.

Выведение

Эфавиренз имеет относительно длительный период полувыведения – не менее 52 часов при однократном приеме и от 40 до 55 часов при многократном приеме препарата. Около 14-34% дозы эфавиренза с радиоактивной меткой обнаруживается в моче и менее 1% экскретируется с мочой в неизмененном виде.

После приема внутрь период полувыведения эмтрицитабина составляет около 10 часов. Эмтрицитабин в основном выводится почками, полностью введенная доза обнаруживается в моче (почти 86%) и кале (около 14%). Тринадцать процентов введенной дозы эмтрицитабина

обнаруживается в моче в виде трех метаболитов. Общая скорость выведения эмтрицитабина составляет 307 мл/мин.

После приема внутрь период полувыведения тенофовира составляет приблизительно 12-18 часов. Выведение тенофовира главным образом происходит через почки посредством фильтрации и активного канальцевого транспорта. Ожидаемая общая скорость выведения тенофовира составляет в среднем 307 мл/мин. Почечный клиренс составляет приблизительно 210 мл/мин, при повышенной скорости гломерулярной фильтрации. Это указывает на то, что активная канальцевая секреция играет значимую роль в выведении тенофовира.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Фармакокинетику препарата Атрипла® у новорожденных и детей в возрасте до 18 лет не изучали.

Пожилые пациенты

Фармакокинетику препарата Атрипла®, так же, как и отдельных лекарственных форм эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира, у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше) не изучали.

Пол

Существенных различий в фармакокинетике эмтрицитабина и тенофовира у мужчин и женщин не обнаружено. Ограниченные данные позволяют предполагать, что у женщин концентрация эфавиренза в плазме крови может быть выше, однако, случаи резистентности к эфавирензу у женщин наблюдались не реже, чем у мужчин.

Этническая принадлежность

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что жители Азии и тихоокеанских островов могут иметь более значительную экспозицию эфавиренза, однако, у них не обнаружена меньшая толерантность к эфавирензу.

Нарушение функции почек

Фармакокинетику эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата после приема самостоятельных лекарственных форм или препарата Атрипла® у ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов с почечной недостаточностью не изучали.

Фармакокинетические параметры определяли при однократном введении 200 мг эмтрицитабина или 245 мг тенофовира дизопроксил пациентам с нарушениями функции почек различной степени тяжести, при отсутствии инфицирования ВИЧ. Степень тяжести нарушений функции почек определяли по величине клиренса креатинина (КК) (функция почек не нарушена, если КК>80 мл/мин, нарушение легкой степени – если КК составляет 50-79 мл/мин, нарушение средней степени – при КК 30-49 мл/мин и тяжелое нарушение – при клиренсе креатинина 10-29 мл/мин).

Средние значения (%CV) экспозиции эмтрицитабина повышаются от 12 мкг*ч/мл (25%) у пациентов при отсутствии нарушений функции почек и до 20 мкг*ч/мл (6%), 25 мкг*ч/мл (23%) и 34 мкг*ч/мл (6%) у пациентов с нарушениями функции почек легкой, средней и тяжелой степени, соответственно.

Средние значения (%CV) экспозиции тенофовира повышаются от 2185 нг*ч/мл (12%) у пациентов при отсутствии функцией почек и до 3064 нг*ч/мл (30%), 6009 нг*ч/мл (42%) и 15985 нг*ч/мл (45%) у пациентов с нарушениями функции почек легкой, средней и тяжелой степени, соответственно.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, между процедурами гемодиализа концентрация эмтрицитабина в крови постепенно повышается в период более 72 часов до 53 мкг*ч/мл (19%), а концентрация тенофовира, в период более 48 часов, повышается до 42857 нг*ч/мл (29%).

Фармакокинетику эфавиренза не изучали у пациентов с почечной недостаточностью. Тем не менее, менее 1% принятой дозы эфавиренза выводится почками в неизмененном виде, таким образом, нарушение функции почек не должно оказывать существенного влияния на выведение эфавиренза.

Препарат Атрипла® противопоказан пациентам со средним или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин). Пациенты со средним или тяжелым нарушением функции почек нуждаются в коррекции интервала между дозами эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата, чего невозможно достичь при применении фиксированной лекарственной комбинации (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени

Фармакокинетику препарата Атрипла® не изучали у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих нарушения функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой

степени применение препарата Атрипла® рекомендуется с осторожностью (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Препарат Атрипла® запрещается применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и не рекомендуется применять у пациентов с нарушениями функции печени средней степени (см. раздел «Противопоказания»). При однократном введении эфавиренза, у единственного пациента с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью-Туркотт), отмечено двукратное увеличение периода полувыведения, что указывает на возможную более значимую степень кумуляции. При многократном приеме препарата не было выявлено значимого влияния поражения печени на фармакокинетику эфавиренза у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью-Туркотт) 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 шкале Чайлд-Пью-Туркотт) на фармакокинетику эфавиренза.

Фармакокинетика эмтрицитабина не изучалась у пациентов, имеющих другие разновидности гепатита, за исключением вирусного гепатита В, но имеющих различную степень печеночной недостаточности. В целом, фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов с вирусным гепатитом В не отличалась от соответствующих показателей фармакокинетики у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Однократный прием 300 мг тенофовира дизопроксил фумарата оценивали у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (по шкале Чайлд-Пью-Теркотт), не имеющих ВИЧ-инфекции. У пациентов с печеночной недостаточностью не наблюдалось существенных изменений фармакокинетики тенофовира, следовательно, можно предположить, что не требуется коррекции дозы тенофовира дизопроксил фумарата у таких пациентов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-1 инфекции, у взрослых пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию более трех месяцев и имеющих на фоне нее в крови уровень РНК ВИЧ-1 менее 50 копий/мл.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

1. Повышенная чувствительность к тенофовира дизопроксил фумарату, эмтрицитабину, эфавирензу или любому другому компоненту препарата.
2. Тяжелое нарушение функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью-Туркотт) (см. раздел «Фармакокинетика»).
3. Детский возраст до 18 лет.
4. Одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда, мидазолама, триазолама, пимозида, бепридила, алкалоидов спорыньи (например, эрготамина, дигидроэрготамина, эргоновина, метилэргоновина). Конкуренция эфавиренза за цитохром Р450 (CYP) 3A4 может приводить к ингибированию метаболизма и созданию потенциальной возможности для серьезных и/или угрожающих жизни побочных реакций (например, сердечной аритмии, затянувшегося седативного состояния или угнетения дыхания) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
5. Одновременный прием с гразопревиром/элбасвиром из-за ожидаемого значительного снижения концентрации в плазме гразопревира и элбасвира. Этот эффект возникает вследствие того, что эфавиренз индуцирует цитохром Р450 (CYP) 3A4 или гликопротеин Р (P-gp) и ведет к потере терапевтического эффекта гразопревира/элбасвира (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
6. Одновременный прием вориконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
7. Одновременный прием с препаратами растительного происхождения, на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
8. Назначение препарата пациентам:
    - при наличии в семейном анамнезе случаев внезапной смерти или наследственного синдрома удлинения интервала QTc на ЭКГ или других клинических состояний, сопровождающихся удлинением интервала QTc;
    - с клиническими проявлениями аритмии сердца или клинически значимой брадикардией или застойной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в анамнезе;

- с тяжелыми нарушениями электролитного баланса, например, гипокалиемией или гипомагниемией;
- с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) (для данной лекарственной формы) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

9. Совместное назначение с лекарственными препаратами, провоцирующими удлинение интервала QTc (препараты с аритмогенным эффектом):
   - антиаритмические препараты классов IA и III;
   - нейролептики и антидепрессанты;
   - определенные антибиотики, включая препараты, относящиеся к следующим классам: макролиды, фторхинолоны, противогрибковые препараты производные имидазола и триазола;
   - некоторые неседативные антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол);
   - цизаприд;
   - флекаинид;
   - некоторые противомалярийные препараты;
   - метадон (см. разделы «Фармакодинамика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- у пациентов с сахарным диабетом;
- у пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет);
- у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов, имеющих психические заболевания в анамнезе (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с указаниями на судороги в анамнезе (приступы или судорожный синдром) (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с указанием на заболевание печени в анамнезе, в том числе – хронический активный гепатит В или С (см. раздел «Особые указания»);
- препарат Атрипла® не рекомендуется к применению у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью-Туркотт);

- препарат Атрипла® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по шкале Чайльд-Пью-Туркотт);
- у пациентов, принимающих другие лекарственные препараты:

  С осторожностью

  - у пациентов, принимающих другие лекарственные препараты, если требуется коррекция дозы препарата Атрипла® или других препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), включая:
  - другие препараты для лечения ВИЧ-инфекции, в том числе ингибиторы протеазы ВИЧ: дарунавир, индинавир и маравирок;
  - гиполипидемические лекарственные средства: аторвастатин, правастатин, симвастатин;
  - противосудорожные лекарственные препараты (антиконвульсанты): карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал;
  - средства для лечения бактериальных инфекций, включая туберкулез и СПИД, ассоциированные с активацией комплекса микобактерий avium: кларитромицин, рифабутин, рифампицин;
  - противогрибковые препараты: итраконазол;
  - средства для лечения малярии: артеметер/лумефантрин;
  - гормональные контрацептивные препараты (пероральные, парентеральные лекарственные формы и импланты);
  - Сертралин для лечения депрессии;
  - Бупропион для отказа от табакокурения и лечения депрессии;
  - Блокаторы «медленных» кальциевых каналов: дилтиазем;
  - Иммуносупрессанты для профилактики реакций отторжения трансплантанта, такие как циклоспорин, сиролимус или такролимус;
  - Варфарин или аценокумарол для снижения риска тромбозов.

Одновременный прием препарата Атрипла® не рекомендован (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») с:

- препаратами, содержащими те же действующие вещества (эмтрицитабин или тенофовира дизопроксил фумарат);
- препаратами, содержащими эфавиренз, кроме тех случаев, когда это необходимо

для корректировки дозы, например с рифампицином;

- другими аналогами цитидина, такими, как ламивудин;
- экстрактами Гинкго двулопастного (лекарственные препараты растительного происхождения);
- адефовира дипилоксилом или с лекарственными препаратами, содержащими тенофовира алафенамид;
- *Атазанавир/Ритонавир*: имеющихся данных недостаточно для того, чтобы дать рекомендации относительно дозировки атазанавира/ритонавира в сочетании с препаратом Атрипла®. Поэтому одновременное применение атазанавира/ритонавира и Атриплы® не рекомендуется;
- *Диданозин:* совместное назначение препарата Атрипла® и диданозина не рекомендовано;
- *Велпатасвир/софосбувир и велпатасвир/воксилапревир/софосбувир*: Совместное применение препарата Атрипла® и велпатасвира/софосбувира или велпатасвира/воксилапревира/софосбувира не рекомендовано;
- *Лекарственными препаратами, элиминация которых осуществляется через почки:* поскольку эмтрицитабин и тенофовир преимущественно выводятся почками, совместное назначение препарата Атрипла® с лекарственными препаратами, которые снижают функцию почек или конкурируют за активную канальцевую секрецию (например, цидофовир), может повышать концентрации в сыворотке эмтрицитабина, тенофовира и/или совместно назначаемых лекарственных препаратов;
- *Симепревир.* Совместное назначение симепревира и препарата Артипла® не рекомендовано;
- *Лопинавир/ритонавир*. Одновременное применение лопинавира/ ритонавира и препарата Атрипла® не рекомендуется;
- *Ритонавир в дозировке 600 мг*: Совместное назначение ритонавира в дозировке 600 мг и препарата Атрипла® не рекомендуется;
- *Саквинавир/ритонавир:* Совместное назначение саквинавира/ритонавира и препарата Атрипла® не рекомендуется;
- *Саквинавир*: Применение препарата Атрипла® в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ не рекомендуется;

- *ННИОТ:* Поскольку доказано, что применение двух ННИОТ нецелесообразно с точки зрения эффективности и безопасности, совместное назначение препарата Атрипла® и другого ННИОТ не рекомендуется.
  Глекапревир/пибрентасвир: Совместное назначение глекапревира/ пибрентасвира и препарата Атрипла® не рекомендуется.

Следует избегать применения препарата Атрипла®:

- у пациентов при параллельном или недавнем использовании других нефротоксичных лекарственных препаратов, например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета натрия, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира или интерлейкина-2 (См. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- у пациентов, принимающих противогрибковые препараты: позаконазол, кроме тех случаев, когда польза для пациента превышает риск (См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- у пациентов, принимающих противомалярийные средства: атовахон/прогуанил (См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Эфавиренз: согласно отчетам семи ретроспективных исследований, у плодов наблюдали дефекты развития нервной трубки, менингомиелоцеле, все случаи отмечены у тех матерей, которые принимали эфавиренз в различных дозах в первые 3 месяца беременности (за исключением комбинированных препаратов, в состав которых входила фиксированная дозировка эфавиренза). Дополнительно имеются сведения о двух случаях (включая проспективное и ретроспективное наблюдения) выявления дефекта нервной трубки в случае лечения препаратом, содержащим эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат в виде фиксированной лекарственной комбинации. Причинная взаимосвязь этих явлений с приемом эфавиренза не была установлена, и вызывающий нарушения фактор не установлен. Поскольку дефекты нервной трубки у плодов возникали в течение первых 4-

х недель развития эмбриона (в период формирования нервной трубки), риск развития подобных нарушений может существовать при приеме эфавиренза в первые 3 месяца беременности.

На основанни данных, полученных из пострегистрационного опыта и представленных в антиретровирусном регистре учета беременностей, известно, что 904 беременности с воздействием эфавиренз-содержащих схем в первом триместре привели к 766 живорождениям. Сообщалось, что у одного ребенка был дефект нервной трубки, а частота и структура других врожденных дефектов были аналогичны тем, которые наблюдались у детей, подвергшихся воздействию не содержащих эфавиренз схем терапии, а также которые наблюдались у детей, с отрицательным ВИЧ-статусом. Частота возникновения дефектов нервной трубки в общей популяции составляет 0,5-1 случая на 1000 живорожденных.

В доклинических исследованиях дефекты развития плода наблюдали у обезьян, которым вводили эфавиренз.

Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат: имеющиеся обширные сведения о наступлении беременности у женщин (более 1000 исходов беременности) указывают на то, что отсутствуют врожденные изменения органов плода, а также неонатальная или фетоплацентарная токсичность эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата. Доклинические данные двух компонентов препарата Атрипла® свидетельствуют об отсутствии у них репродуктивной токсичности.

Препарат Атрипла® не следует применять при беременности, за исключением случаев, когда в связи с клиническим состоянием пациентки требуется лечение комбинированным препаратом, включающим эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат, с учетом того, что ожидаемая польза для пациентки превышает возможный риск у плода.

Период грудного вскармливания

Эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир выделяются с грудным молоком у женщин. Данных о влиянии эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира на новорожденных/детей недостаточно. Риск для новорожденных и детей до 1 года исключить нельзя. В связи с этим, препарат Атрипла® не следует применять в период грудного вскармливания.

Для исключения передачи ВИЧ новорожденному рекомендуется, чтобы ВИЧ-инфицированные женщины полностью отказались от грудного вскармливания.

Фертильность

Клинические данные о влиянии препарата Атрипла® на способность к зачатию и вынашиванию детей отсутствуют. В доклинических исследованиях неблагоприятное влияние на фертильность эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата не выявлено.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции. Рекомендуемая доза препарата Атрипла® - 1 таблетка в сутки (для приема внутрь). Рекомендуется прием препарата Атрипла® натощак, поскольку прием пищи может увеличить экспозицию эфавиренза и привести к увеличению частоты нежелательных лекарственных реакций (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»). Для улучшения переносимости эфавиренза в связи с возможными нежелательными реакциями со стороны нервной системы, рекомендуется прием препарата перед сном (см. раздел «Побочное действие»). Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Нельзя разжевывать таблетки.

Если опоздание в приеме препарата Атрипла® составило менее 12 часов, пациенту следует как можно скорее принять дозу препарата Атрипла® и возобновить обычный режим дозирования.

Если опоздание в приеме препарата Атрипла® составило более 12 часов и приближается время обычного приема препарата, пропущенную дозу принимать не следует, а прием следующей таблетки осуществляется в обычное время и продолжается обычный режим дозирования.

Если у пациента возникла рвота в течение 1 часа после приема препарата Атрипла®, необходимо принять еще одну дозу препарата.

Если у пациента возникла рвота более, чем через 1 час после приема препарата Атрипла®, нет необходимости в приеме еще одной дозы препарата.

В случае необходимости коррекции дозы или прекращения приема одного из компонентов препарата Атрипла®, пациента следует перевести на прием монокомпонентных препаратов эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата.

При прекращении терапии препаратом Атрипла® необходимо учитывать такие особенности, как длительный период полувыведения эфавиренза (см. раздел «Фармакокинетика») и продолжительный период полувыведения эмтрицитабина и тенофовира из внутриклеточного пространства. Ввиду индивидуальной вариабельности выведения препарата у пациентов и возможного развития резистентности, следует соблюдать клинические рекомендации, утвержденные для лечения ВИЧ-инфекции, а также учитывать причины отмены терапии.

Коррекция дозы:

Если необходим одновременный прием препарата Атрипла® с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и выше, может потребоваться дополнительное применение эфавиренза в дозе 200 мг/сутки (до 800 мг) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (возраст старше 65 лет)

Коррекции дозы препарата не требуется, но применение препарата у пациентов пожилого возраста рекомендуется с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Нарушение функции почек

Препарат Атрипла® противопоказан пациентам с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина менее 50 мл/мин). У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени может потребоваться увеличение интервала между приемом эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата, что не может быть достигнуто при лечении комбинированным лекарственным препаратом Атрипла® (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени

Фармакокинетика препарата Атрипла® у пациентов с нарушением функции печени не исследована. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью-Туркотт) лечение может проводиться без коррекции рекомендованной дозы препарата Атрипла® (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Особые указания»). Пациентов следует держать под пристальным наблюдением для выявления нежелательных реакций, особенно, неврологических симптомов, связанных с эфавирензом (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с сопутствующей инфекцией ВГВ, если они прекратили прием препарата Атрипла®, так как после отмены препарата есть риск обострения гепатита (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Атрипла® у детей в возрасте до 18 лет не установлена (см. раздел «Фармакокинетика»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткие данные о профиле безопасности

Профиль безопасности комбинированного применения эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата изучали у 460 пациентов, при приеме в лекарственной форме препарата Атрипла® или в виде монокомпонентных препаратов. Побочное действие комбинированной терапии в целом не отличалось от соответствующих результатов терапии отдельными препаратами.

Наиболее часто встречающиеся нежелательные лекарственные реакции (НЛР), вероятно и возможно связанные с приемом препарата Атрипла®, относятся к нарушениям психики (16%), нарушениям со стороны нервной системы (13%), нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта (7%).

Имеются сообщения о тяжелых кожных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную эритему; нейропсихических реакциях (тяжелая депрессия, завершенное самоубийство, склонность к психозу, судороги); нарушениях функции печени; панкреатите и лактоацидозе (в отдельных случаях со смертельным исходом).

Также сообщалось о нарушении функции почек, почечной недостаточности и тубулоинтерстициальной нефропатии (в том числе, синдроме Фанкони), в отдельных случаях приводящих к нарушению структуры костной ткани (повышенный риск переломов костей). Пациентам, принимающим препарат Атрипла®, рекомендуется регулярно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»).

Отмена препарата Атрипла® у пациентов с сочетанной ВИЧ инфекцией и вирусным гепатитом В, может сопровождаться серьезным обострением хронического гепатита (см. раздел «Особые указания»).

Прием препарата Атрипла® с пищей может повысить экспозицию эфавиренза и привести к повышению частоты нежелательных реакций на эфавиренз (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Данные о побочных реакциях в виде сводных таблиц

НЛР, наблюдавшиеся в клинических исследованиях препарата Атрипла® и в рутинной клинической практике, а также при применении монокомпонентных препаратов, представлены в виде предпочтительных терминов MedDRA в соответствии с классификацией систем и органов MedDRA, частотой встречаемости и компонентами препарата Атрипла®, к которым

отнесено возникновение данной НЛР. Внутри каждой группы НЛР указаны в порядке снижения степени их клинической значимости (см. Таблицу 1).

Частоту определяли следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100) или редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000).

НЛР, при возникновении которых необходимо неотложное лечение, ассоциированные только с приемом препарата Атрипла®, и не наблюдавшиеся при применении монокомпонентных препаратов, включают:

Часто: анорексия

Нечасто: сухость слизистой оболочки полости рта, бессвязность речи, повышенный аппетит, снижение либидо, миалгия

Таблица 1: НЛР, ассоциированные с приемом препарата Атрипла® и перечисленные согласно действующим веществам препарата Атрипла®, которыми эти НЛР обусловлены

	Препарат Атрипла®		
	Эфавиренз	**Эмтрицитабин**	**Тенофовира дизопроксил фумарат**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:			
Часто		нейтропения	
Нечасто		анемия[1]	
Нарушения со стороны иммунной системы:			
Часто		аллергическая реакция	
Нечасто	гиперчувствительность		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания:			
Очень часто			гипофосфатемия[2]
Часто	гипертриглицеридемия[3]	гипергликемия, гипертриглицеридемия	
Нечасто	гиперхолестеринемия[3]		гипокалиемия[2]
Редко			лактоацидоз[3]
Нарушения психики:			
Часто	депрессия (тяжелая в 1,6% случаев)[3], тревога[3], необычные сновидения[3], бессонница[3]	необычные сновидения, бессонница	
Нечасто	суицидальное поведение[3], попытка самоубийства[3], психоз[3], мания[3], паранойя[3], галлюцинации[3], эйфория[3], склонность к аффекту[3], спутанность сознания[3], агрессия[3], ступор[3]		
Редко	завершенное самоубийство[3,4], бред[3,4], невроз[3,4]		

ЛП-003743-200721

Нарушения со стороны нервной системы:			
Очень часто		головная боль	головокружение
Часто	обусловленные поражением мозжечка нарушения равновесия и координации движений[3], сонливость (2,0%)[3], головная боль (5,7%)[3], снижение концентрации внимания (3,6%)[3], головокружение (8,5%)[3]	головокружение	головная боль
Нечасто	судороги[3], амнезия[3], нарушение мышления[3], атаксия[3], нарушение координации движений[3], возбуждение[3], тремор		
Нарушения со стороны органа зрения:			
Нечасто	нечеткость зрительного восприятия		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:			
Нечасто	шум в ушах, головокружение (вертиго)		
Нарушения со стороны сосудов:			
Нечасто	«приливы» крови к коже лица		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:			
Очень часто		диарея, тошнота	диарея, рвота, тошнота
Часто	диарея, рвота, боли в животе, тошнота	общее повышение активности амилазы, в том числе связанное с изменениями поджелудочной железы, повышение активности липазы, рвота, боли в животе, диспепсия	боли в животе, вздутие, метеоризм
Нечасто	панкреатит		панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:			

Часто	повышение активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ))	повышение активности АСТ и АЛТ, гипербилирубинемия	повышение активности «печеночных» трансаминаз
Нечасто	острый гепатит		
Редко	печеночная недостаточность[3,4]		жировая дистрофия печени, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:			
Очень часто	кожная сыпь (выраженная и умеренная – 11.6%, все степени тяжести – 18%)		кожная сыпь
Часто	кожный зуд	везикулобуллезная, пустулезная, макуло-папулезная сыпь, сыпь, кожный зуд, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации)[1]	
Нечасто	синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема[3], кожная сыпь тяжелого течения (< 1%)	ангионевротический отек[4]	
Редко	фотоаллергический дерматит		ангионевротический отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:			
Очень часто		повышение активности креатинкиназы	
Нечасто			рабдомиолиз[2], мышечная слабость[2]
Редко			остеомаляция (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях)[2,4], миопатия[2]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:			

Нечасто			повышение креатинина, протеинурия, проксимальная почечная тубулопатия, включая синдром Фанкони
Редко			почечная недостаточность (острая и хроническая), острый тубулярный некроз (в том числе острый интерстициальный нефрит)[4], нефрогенный несахарный диабет
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:			
Нечасто	гинекомастия		
Общие расстройства и нарушения в месте введения:			
Очень часто			астения
Часто	повышенная утомляемость	боль, астения	

[1] У детей анемия встречается часто, а изменение цвета кожи при применении эмтрицитабина (участки гиперпигментации) наблюдается очень часто.

[2] Указанная НЛР может появиться как следствие проксимальной ренальной тубулопатии. В отсутствие данного состояния считается, что возникновение указанной НЛР не носит характер причинной взаимосвязи с применением тенофовира дизопроксил фумарата.

[3] См. подробное описание отдельных НЛР в разделе «Побочное действие».

[4] Данные НЛР были выявлены у пациентов, получавших эфавиренз, эмтрицитабин или тенофовира дизопроксил фумарат при наблюдении в рутинной клинической практике. Частоту встречаемости определяли по результатам статистических вычислений с учетом общего числа пациентов, получавших лечение эфавирензом, эмтрицитабином или тенофовира дизопроксил фумаратом в клинических исследованиях.

Описание отдельных НЛР

Кожная сыпь: В клинических исследованиях эфавиренза кожная сыпь проявлялась как слабо или умеренно выраженные макулопапулезные кожные высыпания, возникающие в течение первых двух недель от начала приема эфавиренза. У большинства пациентов кожная сыпь исчезает при продолжении терапии в течение одного месяца. Препарат Атрипла® может быть повторно назначен пациентам, которые прекратили его прием из-за появления кожной сыпи.

При повторном назначении препарата Атрипла® пациентам следует рекомендовать применение антигистаминных и глюкокортикостероидных препаратов.

Симптомы со стороны психики: У пациентов, имеющих в анамнезе указания на психические заболевания, может повышаться риск развития серьезных психических реакций, указанных в столбце эфавиренза в Таблице 1.

Симптомы со стороны нервной системы: Симптомы со стороны нервной системы при приеме препарата Атрипла® идентичны НЛР, возникающим при приеме эфавиренза. Симптомы умеренной и тяжелой степени выраженности отмечались у 19% пациентов (тяжелой степени - у 2%), у 2% пациентов возникновение таких симптомов послужило причиной отмены терапии. Как правило, симптомы возникают в течение первых двух дней приема эфавиренза и, в основном, прекращаются в срок от 2 до 4 недель. Симптомы со стороны нервной системы чаще возникают при приеме препарата Атрипла® вместе с пищей, что может быть связано с повышением концентрации эфавиренза в крови. Переносимость таких симптомов улучшается, если препарат принимается перед сном (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Печеночная недостаточность при приеме эфавиренза: Поражение печени, в том числе у пациентов без заболеваний печени в анамнезе или факторов риска, по данным применения в пострегистрационном периоде, в отдельных случаях протекало в фульминантной форме, приводя к необходимости пересадки печени или смертельному исходу.

Почечная недостаточность: В связи с тем, что на фоне приема препарата Атрипла® возможно нарушение функции почек, в период лечения необходимо регулярно контролировать функцию почек (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»). Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала, или отмечалось улучшение после отмены тенофовира дизопроксил фумарата. Однако, у некоторых пациентов отмена тенофовира дизопроксил фумарата приводила к неполному восстановлению сниженного уровня клиренса креатинина. Пациенты с риском развития почечной недостаточности (например, пациенты с исходным риском почечной недостаточности, сопутствующей ВИЧ-инфекцией, сопутствующей терапией нефротоксичными препаратами) находятся в группе повышенного риска неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену тенофовира дизопроксил фумарата (см. раздел «Особые указания»).

Лактоацидоз: Имеются сообщения о случаях лактоацидоза при приёме отдельно или в сочетании с другими антиретровирусными препаратами тенофовира дизопроксила. Пациенты с предрасполагающими факторами, такими как печеночная недостаточность тяжелой степени

(класс С по шкале Чайлд-Пью-Туркотт) (см. раздел «Противопоказания»), или получавшие сопутствующие препараты, известные как вызывающие лактоацидоз, подвергаются повышенному риску возникновения тяжелого лактоацидоза во время лечения препаратом тенофовира дизопроксила, в том числе с летальным исходом.

Параметры метаболизма: В ходе антиретровирусной терапии масса тела, уровни липидов и глюкозы крови могут увеличиваться (см. раздел «Особые указания»).

Синдром восстановления иммунитета: У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета в момент начала комбинированной АРТ возможно обострение бессимптомных или остаточных проявлений оппортунистических инфекций. Также имеются сообщения об аутоиммунных нарушениях (болезнь Грейвса или аутоиммунный гепатит); однако, время начала таких нарушений различно, они могут возникать и спустя много месяцев от начала лечения (см. раздел «Особые указания»).

Остеонекроз: Имеются данные о развитии остеонекроза, в частности, у пациентов с известными факторами риска, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, или у пациентов, длительное время получающих комбинированную АРТ. Частота встречаемости остеонекроза не известна (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Данные по безопасности применения препарата у детей в возрасте до 18 лет недостаточны. Препарат Атрипла® противопоказан к применению в этой группе (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Другие особые популяции

Пожилые пациенты: Исследование применения препарата Атрипла® у пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметь пониженную функцию почек, поэтому во время лечения препаратом Атрипла® необходимо соблюдать особую осторожность (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с почечной недостаточностью: В связи с тем, что тенофовира дизопроксил фумарат обладает нефротоксическим действием, в период лечения препаратом Атрипла® необходимо тщательно контролировать функцию почек у всех пациентов со снижением функции почек средней степени (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В или вирусом гепатита С: Профиль безопасности эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В, или ВИЧ и вирусом гепатита С, оказался сопоставим с профилем безопасности у пациентов, инфицированных только ВИЧ. Тем не менее, у пациентов с сочетанной инфекцией чаще наблюдается повышение активности АСТ и АЛТ, по сравнению с пациентами, инфицированными только ВИЧ.

Прогрессирование гепатита после отмены лечения: У пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В, на фоне отмены лечения могут наблюдаться симптомы прогрессирования гепатита, подтвержденные лабораторными данными (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 не адсорбированного 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 30% введенной дозы эмтрицитабина и около 10% тенофовира выводится при гемодиализе. Неизвестно, выводятся ли эмтрицитабин и тенофовир с помощью перитонеального диализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Препарат Атрипла® содержит эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат, поэтому любые взаимодействия, которые наблюдались с соответствующими монокомпонентными препаратами, могут возникать также и при применении препарата

Атрипла®. Исследования лекарственных взаимодействий для этих веществ проводились только у взрослых.

Поскольку Атрипла® является комбинированным препаратом с фиксированными дозировками компонентов, его не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин или тенофовира дизопроксил фумарат. Препарат Атрипла® не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими эфавиренз, кроме тех случаев, когда требуется коррекция дозы, например, при одновременном приеме с рифампицином (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Поскольку эмтрицитабин является аналогом цитидина, препарат Атрипла® не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как ламивудин. Препарат Атрипла® не следует принимать одновременно с адефовира дипивоксилом или лекарственными средствами, содержащими тенофовира алафенамид.

Эфавиренз является индуктором изоферментов системы цитохрома P450 CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1 *in vivo*. При одновременном применении эфавиренз снижает концентрацию в плазме веществ, которые являются субстратами этих изоферментов. Эфавиренз может быть индуктором изоферментов CYP2C19 и CYP2C9; однако, ингибирование наблюдалось в исследованиях *in vitro,* и эффект одновременного применения с субстратами этих ферментов неясен (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Экспозиция эфавиренза может увеличиваться при одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами (например, ритонавиром) или продуктами (например, грейпфрутовым соком), которые ингибируют активность изоферментов CYP3A4 и CYP2B6. Одновременный прием с препаратами растительного происхождения и веществами, которые являются индукторами этих ферментов (например, экстрактами Гинкго Билоба и Зверобоем продырявленным, *Hypericum perforatum*), может привести к повышению исходно сниженной концентрации эфавиренза в плазме крови. Одновременный прием с препаратами Зверобоя продырявленного противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Одновременный прием препарата Атрипла® и экстрактов Гинкго Билоба не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Исследования *in vitro* и клинические исследования фармакокинетических взаимодействий показали, что вероятность CYP- опосредованных взаимодействий при одновременном применении эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата с другими лекарственными препаратами невелика.

Тест на определение каннабиноидов

Эфавиренз не связывается с каннабиноидными рецепторами. Есть сообщения о ложно-положительных результатах скринингового теста мочи на каннабиноиды у неинфицированных добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших эфавиренз. Для подтверждения положительных результатов скрининговых тестов на каннабиноиды рекомендуется применение более специфичных методов анализа – газовой хроматографии или масс-спектрометрии.

Сочетанное применение противопоказано

Препарат Атрипла® нельзя применять одновременно с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом, пимозидом, бепридилом или алкалоидами спорыньи (например, эрготамином, дигидроэрготамином, эргоновином и метилэргоновином), так как ингибирование метаболизма этих средств может привести к серьезным, угрожающим жизни реакциям (см. раздел «Противопоказания»).

Гразопревир/элбасвир: совместное применение препарата Атрипла® с гразопревиром/элбасвиром противопоказано потому, что может привести к потере противовирусной активности гразопревира/элбасвира (См. раздел «Противопоказания» и Таблицу 2).

Вориконазол: одновременное применение стандартных доз эфавиренза и вориконазола противопоказано. Поскольку Атрипла® является комбинированным препаратом с фиксированными дозировками компонентов, доза эфавиренза не может быть изменена; поэтому вориконазол и препарат Атрипла® не должны применяться одновременно (см. раздел «Противопоказания» и Таблицу 2).

Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum): одновременное применение препарата Атрипла® и Зверобоя продырявленного или препаратов на основе Зверобоя продырявленного противопоказано. Концентрация эфавиренза в плазме может снижаться при одновременном применении Зверобоя продырявленного в результате индукции активности метаболизирующих препарат ферментов и/или транспортных белков под действием Зверобоя. Если пациент уже принимает препараты на основе Зверобоя продырявленного, прием таких препаратов должен быть прекращен, определена вирусная нагрузка и, если возможно, концентрация эфавиренза. Концентрация эфавиренза может увеличиться после прекращения приема препаратов Зверобоя продырявленного. Индуцирующий активность ферментов эффект

может сохраняться не менее двух недель после прекращения применения Зверобоя (см. раздел «Противопоказания»).

Препараты, вызывающие удлинение интервала QT: Противопоказано одновременное применение препарата Атрипла® и препаратов, которые, вызывают удлинение интервала QT и могут приводить к возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт». К таким препаратам относятся: антиаритмические препараты классов IA и III; нейролептики и антидепрессанты; определенные антибиотики, а также некоторые препараты, относящиеся к следующим классам: макролиды, фторхинолоны, противогрибковые препараты производные имидазола и триазола, некоторые неседативные антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол), цизаприд; флекаинид; некоторые противомалярийные препараты; метадон (См. раздел «Противопоказания»).

Сочетанное применение не рекомендуется

Атазанавир/ритонавир: в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение определенных доз атазанавира/ритонавира одновременно с препаратом Атрипла®. Поэтому не рекомендуется одновременное применение атазанавира/ритонавира и препарата Атрипла® (см. Таблицу 2).

Диданозин: одновременное применение препарата Атрипла® и диданозина не рекомендуется (см. Таблицу 2).

Велпатасвир/софосбувир и велпатасвир/воксилапревир/софосбувир: Совместное назначение препарата Атрипла® и велпатасвира/софосбувира или велпатасвира/воксилапревира/софосбувира не рекомендовано (См. раздел «Особые указания» и Таблицу 2).

Лекарственные средства, элиминация которых осуществляется через почки: так как эмтрицитабин и тенофовир элиминируются преимущественно через почки, одновременное применение препарата Атрипла® с лекарственными средствами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию (например, цидофовир), может увеличивать концентрации эмтрицитабина, тенофовира и/или одновременно применяемых лекарственных средств. Препарат Атрипла® не следует назначать одновременно или вскоре после применения нефротоксических лекарственных препаратов. Список таких препаратов включает аминогликозиды, амфотерицин В, ганцикловир, фоскарнет натрия,

пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2, но не ограничивается перечисленными (см. раздел «Особые указания»).

Другие взаимодействия

Взаимодействия между препаратом Атрипла® или его отдельных компонентов с другими лекарственными средствами перечислены в Таблице 2 (увеличение концентрации обозначено "↑", снижение концентрации обозначено "↓", отсутствие изменений обозначено "↔", дважды в сутки обозначено "2 р/сут.", один раз в сутки обозначено "1 р/сут." и один раз каждые 8 ч обозначено "каждые 8 ч"). В скобках приведены 90% доверительные интервалы (при их наличии).

Таблица 2: Взаимодействие между препаратом Атрипла® или его отдельных компонентов с другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
Противоинфекционные препараты		
Противовирусные лекарственные средства для лечения ВИЧ		
Ингибиторы протеазы ВИЧ		
Атазанавир/ритонавир/тенофовира дизопроксил фумарат (300 мг 1 р/сут./100 мг 1 р/сут./300 мг 1 р/сут.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25% (↓ 42 - ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 - ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 - ↑ 10) Одновременное применение Атазанавира/ритонавира с тенофовиром приводит к повышению экспозиции тенофовира. Более высокие концентрации тенофовира могут привести к увеличению частоты нежелательных явлений, связанных с применением тенофовира, включая нарушения функции почек.	Одновременное применение атазанавира/ритонавира и препарата Атрипла® не рекомендуется.
Атазанавир/ритонавир/эфавиренз (400 мг 1 р/сут./100 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут., прием всех препаратов во время еды) Атазанавир/ритонавир/эфавиренз (400 мг 1 р/сут./200 мг 1 р./сут./600 мг 1 р/сут., прием всех препаратов во время еды)	Атазанавир (вечером): AUC: ↔* (↓ 9% - ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 - ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 - ↓ 51) Атазанавир (вечером): AUC: ↔*/** (↓ 10% - ↑ 26%) C_{max}: ↔*/** (↓ 5% - ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/** (↓ 16 - ↑ 49) (индукция CYP3A4). * при сравнении с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг 1 раз/сут вечером без эфавиренза. Такое снижение C_{min} атазанавира может отрицательно влиять на эффективность атазанавира. ** основано на историческом сравнении.	

ЛП-003743-200721

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
	Одновременное применение эфавиренза с атазанавиром/ритонавиром не рекомендуется.	
Атазанавир/ритонавир/эмтрицабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир/ритонавир/эфавиренз (300 мг 2 р./сут.*/100 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.) *дозы ниже рекомендованных; подобные же эффекты ожидаются при применении рекомендованных доз.	Дарунавир: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (индукция CYP3A4) Эфавиренз: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (ингибирование CYP3A4)	Применение препарата Атрипла® в комбинации с дарунавиром/ритонавиром 800/100 мг 1 раз в день может привести к субоптимальной минимальной концентрации C_{min} дарунавира. Если препарат Атрипла® применяют в комбинации с дарунавиром/ритонавиром, необходимо следовать схеме лечения дарунавир/ритонавир 600/100 мг два раза в день. Дарунавир/ритонавир следует применять с осторожностью в комбинации с препаратом Атрипла®. См. раздел препараты группы ритонавира ниже. Может быть назначен контроль функции почек, особенно у больных с серьезными системными или почечными заболеваниями, или у пациентов, принимающих нефротоксические средства.
Дарунавир/ритонавир/тенофовира дизопроксил фумарат (300 мг 2 р./сут.*/100 мг 2 р./сут./300 мг 1 р./сут.) * дозы ниже рекомендованных	Дарунавир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	
Дарунавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось. Учитывая различные пути элиминации, лекарственное взаимодействие не ожидается.	
Фосампренавир/ритонавир/эфавиренз (700 мг 2 р./сут./100 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Нет клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.	Препарат Атрипла® и фосампренавир/ритонавир могут применяться одновременно без коррекции дозы. См. раздел препараты группы ритонавира ниже.
Фосампренавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Фосампренавир/ритонавир/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Индинавир/эфавиренз (800 мг каждые 8ч/200 мг 1 р./сут.)	Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Индинавир: AUC: ↓ 31% (↓ 8 to ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Одинаковое снижение экспозиции индинавира наблюдалось при введении доз индинавира 1000 мг каждые 8ч с эфавирензом 600 мг 1 раз в сутки. (индукция CYP3A4) Об одновременном применении эфавиренза с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибиторами протеазы ВИЧ см. раздел по ритонавиру ниже.	Данных для разработки рекомендаций по дозированию индинавира в комбинации с препаратом Атрипла® не достаточно. Хотя клиническая значимость снижения концентраций индинавира не установлена, величину наблюдаемого фармакокинетического взаимодействия следует принимать во внимание при назначении лечения, включающего эфавиренз, компонент препарата Атрипла®, и индинавир.
Индинавир/эмтрицитабин	Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
(800 мг каждые 8ч/200 мг 1 р./сут.)	Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Индинавир/тенофовира дизопроксил фумарат (800 мг каждые 8ч/300 мг 1 р./сут.)	Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Лопинавир/ритонавир/тенофовира дизопроксил фумарат (400 мг 2 р./сут./100 мг 2 р./сут./300 мг 1 р./сут.)	Лопинавир/ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32% (↑ 25 - ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 - ↑ 66) Более высокие концентрации тенофовира могут вызвать связанные с действием этого препарата нежелательные явления, том числе нарушения функции почек.	Данных для разработки рекомендаций по дозированию лопинавира/ритонавира при применении в комбинации с препаратом Атрипла® не достаточно. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препарата Атрипла® не рекомендуется.
Лопинавир/ритонавир мягкие капсулы или раствор для применения внутрь/эфавиренз Лопинавир/ритонавир таблетки /эфавиренз (400/100 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.) (500/125 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Значительное снижение экспозиции лопинавира требует коррекции дозы лопинавира/ритонавира. При применении в комбинации с эфавирензом и двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, 533/133 мг лопинавира/ритонавира (мягкие капсулы) дважды в день, концентрации в плазме лопинавира были такими же, как при применении лопинавира/ритонавира (мягкие капсулы) 400/100 мг дважды в день без эфавиренза (данные предыдущих исследований). Концентрации лопинавира: ↓ 30%-40% Концентрации лопинавира: одинаковы с таковыми при применении лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в день без эфавиренза. Коррекция дозы лопинавира/ритонавира необходима при одновременном применении эфавиренза. Для одновременного применения эфавиренза с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибитором протеазы ВИЧ см. раздел по ритонавиру ниже.	
Лопинавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ритонавир/эфавиренз (500 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Ритонавир: Утро AUC: ↑ 18% (↑ 6 - ↑ 33) Вечер AUC: ↔ Утро C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 - ↑ 38) Вечер C_{max}: ↔ Утро C_{min}: ↑ 42% (↑ 9 - ↑ 86) Вечер C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 - ↑ 50) Эфавиренз: AUC: ↑ 21% (↑ 10 - ↑ 34)	Одновременное применение ритонавира в дозах 600 мг и препарата Атрипла® не рекомендуется. При одновременном применении препарата Атрипла® с низкими дозами ритонавира возможно увеличение частоты неблагоприятных явлений,

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
	C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 - ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 - ↑ 46) (ингибирование CYP- опосредованного окислительного метаболизма) Плохая переносимость была у комбинации эфавиренза с ритонавиром 500 мг или 600 мг 2 раза в день (возникали головокружение, тошнота, парестезии и повышение активности печеночных ферментов). Не достаточно данных о переносимости эфавиренза с низкими дозами ритонавира (100 мг, один или два раза в день).	связанных с действием эфавиренза, в результате фармакодинамического взаимодействия.
Ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ритонавир/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Саквинавир/ритонавир/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Информация по одновременному применению эфавиренза с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибитором протеазы ВИЧ представлена в разделе по ритонавиру выше.	Данных для разработки рекомендаций по дозированию саквинавира/ритонавира при применении в комбинации с препаратом Атрипла® не достаточно. Одновременное применение саквинавира/ритонавира и препарата Атрипла® не рекомендуется. Применение препарата Атрипла® в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ не рекомендуется.
Саквинавир/ритонавир/тенофовира дизопроксил фумарат	Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не было отмечено при одновременном применении тенофовира дизопроксил фумарата с ритонавиром, усиленным саквинавиром.	
Саквинавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Антагонист CCR5 рецепторов		
Маравирок/эфавиренз (100 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Маравирок: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 - ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 - ↓ 62) Концентрации эфавиренза не измерялись, никакого эффекта не ожидается.	См. инструкции по медицинскому применению для лекарственных препаратов, содержащих маравирок.
Маравирок/тенофовира дизопроксил фумарат (300 мг 2 р./сут./300 мг 1 р./сут.)	Маравирок: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Концентрации тенофовира не измерялись, никакого эффекта не ожидается.	
Маравирок/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ингибитор интегразы		
Ралтегравир/эфавиренз (400 мг однократная доза /-)	Ралтегравир: AUC: ↓ 36% C_{12h}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (индукция UGT1A1 уридиндифосфат-глюкоронозилтрансферазы)	При одновременном применении с препаратом Атрипла® коррекции дозы ралтегравира не требуется.
Ралтегравир/тенофовира дизопроксил фумарат	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C_{12h}: ↑ 3%	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
(400 мг 2 р./сут./-)	C_{max}: ↑ 64% (механизм взаимодействия неизвестен) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C_{12h}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Ралтегравир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ) и ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ)		
НИОТ/эфавиренз	Специальные исследования взаимодействия не проводились с эфавирензом и другими НИОТ, кроме ламивудина, зидовудина и тенофовира дизопроксил фумарата. Клинически значимые взаимодействия не обнаружены и не ожидаются, так как НИОТ и эфавиренз метаболизируются различными путями, маловероятно, что они будут конкурировать за одни и те же метаболизирующие ферменты и пути выведения.	Из-за сходства между ламивудином и эмтрицитабином, компонентом препарата Атрипла®, препарат Атрипла® не следует вводить одновременно с ламивудином (см. раздел «Особые указания»).
ННИОТ/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.	Поскольку применение двух препаратов, относящихся к классу ННИОТ не благоприятно по соотношению польза-риск, одновременное применение препарата Атрипла® и другого ННИОТ не рекомендуется.
Диданозин/тенофовира дизопроксил фумарат	Одновременное применение тенофовира дизопроксил фумарата и диданозина приводит к увеличению экспозиции диданозина на 40-60%.	Одновременное применение препарата Атрипла® и диданизона не рекомендуется. Повышенная системная экспозиция диданизона может усилить побочные реакции, связанные с диданизоном. В редких случаях сообщалось о развитии панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом. Одновременное применение тенофовира дизопроксил фумарата и диданозина в дозе 400 мг ежедневно было связано со значительным снижением числа CD4 клеток, возможно, из-за внутриклеточного взаимодействия с увеличением уровня фосфорилированного (т.е, активного) диданизона. При применени сниженной дозы диданозина 250 мг в комбинации с тенофовира дизопроксилом сообщалось о частных случаях вирусологической неудачи на
Диданозин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.	
Диданозин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	

ЛП-003743-200721

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
		фоне применения нескольких проверенных комбинаций для лечения ВИЧ-1 инфекции.
Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита С		
Гразопревир/элбасвир + эфавиренз	Гразопревир: AUC: ↓ 83% Cmax: ↓ 87% (индукция CYP3A4 или P-gp - влияние на концентрацию гразопревира) Элбасвир: AUC: ↓ 54% Cmax: ↓ 45% (индукция CYP3A4 или P-gp - влияние на концентрацию элбасвира) Эфавиренз: AUC: ↔ Cmax: ↔	Одновременный прием препарата Атрипла® вместе с гразопревиром/элбасвиром противопоказан вследствие возможной потери терапевтического эффекта гразопревира/элбасвира. Этот эффект связан со значительным снижением концентрации гразопревира/элбасвира в плазме из-за индукции CYP3A4 или P-gp (См. инструкцию по медицинскому применению гразопревира/элбасвира).
Глекапревир/Пибрентасвир/Эфавиренз	*Ожидается:* Глекапресвир: ↓ Пибрентасвир: ↓	Одновреннный прием глекапревира/пибрентасвира с эфавирензом, одним из действующих веществ препарата Атрипла®, может значительно снизить концентрацию глекапревира и пибрентасвира в плазме, приводя к снижению терапевтического эффекта. Совместный прием глекапревира/пибрентасвира с препаратом Атрипла® не рекомендуется. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по применению препарата глекапревир/пибрентасвир.
Ледипасвир/софосбувир (90 мг/400 мг 1 р./сут.) + эфавиренз/эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (600 мг/200 мг/300 мг 1 р./сут.)	Ледипасвир: AUC: ↓ 34% (↓ 41–↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41–↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43–↑ 24) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение концентрации тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксил фумарат, в том числе нарушения функции почек. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел *«Особые указания»*).

ЛП-003743-200721

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
	Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98% (↑ 77–↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56–↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137–↑ 197)	
Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг р./сут.) + эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат (600 мг/200 мг/300 мг р./сут.)	Велпатасвир: AUC: ↓ 53% (↓ 61 - ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 - ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 to ↓ 48) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 - ↑ 67) GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81% (↑ 68 - ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 - ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 - ↑ 143)	При совместном применении препарата Атрипла® с велпатасвиром/софосбувиром или с велпатасвиром/воксилапревиром/софосбувиром снижается концентрация велпатасвира и воксилапревира в плазме. Совместное применение препарата Атрипла® с велпатасвиром/софосбувиром или велпатасвиром/воксилапревиром/софосбувиром не рекомендуется (См. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).
Велпатасвир/воксилапревир/софосбувир (100 мг/100 мг/400 мг р./сут.) + эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат (600 мг/200 мг/245 мг р./сут.)	Взаимодействие изучено только для велпатасвира/софосбувира Предполагается: Воксилапревир: ↓	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
Софосбувир (400 мг р./сут.) + эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат (600 мг/200 мг/300 мг р./сут.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40–↑ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30–↑ 16) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8–↑ 45) C_{min}: ↔	При совместном применении препарата Атрипла® с софосбувиром коррекции дозы не требуется.
Симепревир/эфавиренз (150 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Симепревир: AUC: ↓ 71% (↓ 67–↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46–↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88–↓ 92) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Отсутствие эффекта (↔) соответствует снижению среднего соотношения на ≤ 20% или увеличению среднего соотношения на ≤ 25% . (индукция CYP3A4)	Одновременное применение симепревира с эфавирензом, компонентом препарата Атрипла®, приводит к значительному снижению концентраций симепревира в плазме из-за индукции CYP3A эфавирензом, в результате возможна потеря терапевтического эффекта симепревира. Одновременное применение симепревира с препаратом Атрипла® не рекомендуется.
Симепревир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимых взаимодействий не ожидается, так как симепревир и эмтрицитабин выводятся различными путями.	
Симепревир/тенофовира дизопроксил фумарат (150 мг 1 р./сут./300 мг 1 р./сут.)	Симепревир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Отсутствие эффекта (↔) соответствует снижению среднего соотношения на ≤ 20% или увеличению среднего соотношения на ≤ 25%.	
Противомикробные препараты		
Кларитромицин/эфавиренз (500 мг 2 р./сут./400 мг 1 р./сут.)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39% (↓ 30 - ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 35) Кларитромицин 14-гидроксиметаболит: AUC: ↑ 34% (↑ 18 - ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 - ↑ 69)	Клиническая значимость этих изменений уровней кларитромицина в плазме не известна. Можно рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарств

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
	Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 - ↑ 19) (индукция CYP3A4) Сыпь возникала у 46% неинфицированных добровольцев, получавших эфавиренз и кларитромицин.	(например, азитромицин). Эффективность других макролидов, таких как эритромицин, в сочетании с препаратом Атрипла®, не изучалась.
Кларитромицин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Кларитромицин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Противомикобактериальные средства		
Рифабутин/эфавиренз (300 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Рифабутин: AUC: ↓ 38% (↓ 28 - ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 - ↓ 56) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 12% (↓ 24 - ↑ 1) (индукция CYP3A4)	Суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50% при применении в комбинации с препаратом Атрипла®. Необходимо оценить целесообразность увеличения дозы рифабутина в 2 раза при применении 2 или 3 раза в неделю в комбинации с препаратом Атрипла®. Клинический эффект увеличения дозы рифабутина при применении 2 или 3 раза в неделю в сочетании с препаратом Атрипла® не был оценен. При принятии решения о коррекции дозы необходимо учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. раздел «Фармакологические свойства»).
Рифабутин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Рифабутин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Рифампицин/эфавиренз (600 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Эфавиренз: AUC: ↓ 26% (↓ 15 - ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 - ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 - ↓ 46) (индукция CYP3A4 и CYP2B6)	При одновременном применении препарата Атрипла® с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более экспозиция, сопоставимая с экспозицией, получаемой при приеме ежедневной дозы эфавиренза 600 мг без рифампицина, может быть достигнута, если принимать дополнительную дозу 200 мг/сут (всего 800 мг). Клинический эффект этой корректировки дозы должным образом не изучался. Следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ, принимая решение о корректировке дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»). Не рекомендуется корректировать дозу
Рифампицин/тенофовира дизопроксил фумарат (600 мг 1 р./сут./300 мг 1 р./сут.)	Рифампицин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Рифампицин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
		рифампицина при комбинированном приеме с препаратом Атрипла®.
Противогрибковые средства		
Итраконазол/эфавиренз (200 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Итраконазол: AUC: ↓ 39% (↓ 21 - ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 - ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 - ↓ 58) (снижение концентрации итраконазола: индукция CYP3A4) Гидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37% (↓ 14 - ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 - ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 - ↓ 60) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Так как нет рекомендаций по дозированию итраконазола при сочетанном применении с препаратом Атрипла®, следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных противогрибковых средств.
Итраконазол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Итраконазол/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Позаконазол/эфавиренз (-/400 мг 1 р./сут.)	Позаконазол: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (UDP-G индукция)	Одновременного применения позаконазола и препарата Атрипла® следует избегать, за исключением тех случаев, когда польза от лечения перевешивает потенциальный риск для пациента.
Позаконазол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Позаконазол/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Вориконазол/эфавиренз (200 мг 2 р./сут./400 мг 1 р./сут.)	Вориконазол: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Эфавиренз: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (конкурентное ингибирование окислительного метаболизма) одновременное применение стандартных доз эфавиренза и вориконазола противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	Поскольку Атрипла® является комбинированным препаратом с фиксированными дозами компонентов, дозу эфавиренза невозможно изменить; в связи с этим вориконазол и препарат Атрипла® не должны применяться одновременно.
Вориконазол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	
Вориконазол/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось	
Противомалярийные препараты		
Артеметер/лумефантрин/эфавиренз (20/120 мг таблетки, 6 доз по 4 таблетки на протяжении 3 дней /600 мг 1 р./сут.)	Артеметер: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% Дигидроартемизинин (активный метаболит): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Лумефантрин: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↓ 17%	Так как снижение концентраций артеметера, дигидроартемизинина или лумефантрина может привести к снижению противомалярийного эффекта, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Атрипла® и

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[-1])**
	C_{max}: ↔ (CYP3A4 индукция)	таблеток артеметера/лумефантрина.
Артеметер/лумефантрин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Артеметер/лумефантрин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Атовахон и прогуанил гидрохлорид/эфавиренз (250/100 мг однократная доза /600 мг 1 р./сут.)	Атовахон: AUC: ↓ 75% (↓ 62 - ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 - ↓ 61) Прогуанил: AUC: ↓ 43% (↓ 7 - ↓ 65) C_{max}: ↔	Одновременного применения атовахона/прогуанила с препаратом Атрипла® следует, по возможности, избегать.
Атовахон и прогуанил гидрохлорид/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Атовахон и прогуанил гидрохлорид/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Противосудорожные средства		
Карбамазепин/эфавиренз (400 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27% (↓ 20 - ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 - ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 - ↓ 44) Эфавиренз: AUC: ↓ 36% (↓ 32 - ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 - ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 to ↓ 53) (снижение концентраций карбамазепина: индукция CYP3A4; снижение концентрации эфавиренза: индукция CYP3A4 и CYP2B6). Одновременное применение более высоких доз эфавиренза или карбамазепина не изучалось.	Нет рекомендаций по дозированию препарата Атрипла® и карбамазепина при комбинированном применении. Следует рассмотреть целесообразность применения другого противосудорожного препарата. Следует периодически контролировать уровень карбамазепина в плазме.
Карбамазепин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Карбамазепин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Фенитоин, фенобарбитал и другие противосудорожные препараты, которые являются субстратами изоферментов CYP	Не изучалось взаимодействие с эфавирензом, эмтрицитабином или тенофовиром. Существует риск увеличения или уменьшения плазменных концентраций фенитоина, фенобарбитала и других противосудорожных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP, при одновременном приеме с эфавирензом.	При одновременном применении препарата Атрипла® с противосудорожным препаратом, который является субстратом изоферментов CYP, необходимо периодически определять концентрацию противосудорожных препаратов в плазме.
Вальпроевая кислота/эфавиренз (250 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Не обнаружено клинически значимого влияния на фармакокинетику эфавиренза. Ограниченные данные позволяют предположить, что клинически значимого влияния на фармакокинетику вальпроевой кислоты нет.	Препарат Атрипла® и вальпроевая кислота могут одновременно применяться без коррекции доз. Необходимо контролировать развитие судорожных припадков у пациентов.
Вальпроевая кислота/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
Вальпроевая кислота/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Вигабатрин/эфавиренз Габапентин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимых взаимодействий не ожидается, так как вигабатрин и габапентин выводятся исключительно в неизменном виде через почки; маловероятна конкуренция за метаболизирующие ферменты и пути выведения с эфаверензом.	Препарат Атрипла® и вигабатрин или габапентин могут применяться одновременно, коррекции дозы не требуется.
Вигабатрин/эмтрицитабин Габапентин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Вигабатрин/тенофовира дизопроксил фумарат Габапентин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Варфарин/эфавиренз Аценокумарол/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Возможно как увеличение, так и уменьшение концентраций варфарина/аценокумарола в плазме под влиянием эфавиренза.	Может потребоваться коррекция дозы варфарина или аценокумарола при одновременном применении с препаратом Атрипла®.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)		
Сертралин/эфавиренз (50 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Сертралин: AUC: ↓ 39% (↓ 27 - ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 - ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 - ↓ 58) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 - ↑ 16) C_{min}: ↔ (CYP3A4 индукция)	При одновременном применении с препаратом Атрипла® доза сертралина увеличивается с учетом клинического эффекта.
Сертралин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Сертралин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Пароксетин/эфавиренз (20 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Пароксетин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Препарат Атрипла® и пароксетин могут применяться одновременно без коррекции дозы.
Пароксетин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Пароксетин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
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.	Препарат Атрипла® и флуоксетин могут применяться одновременно без коррекции дозы.
Флуоксетин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
Флуоксетин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина		
Бупропион/эфавиренз [150 мг однократная доза (замедленного высвобождения)/600 мг 1 раз/сут.]	Бупропион: AUC: ↓ 55% (↓ 48 - ↓ 62) C_{max}: ↓ 34% (↓ 21 - ↓ 47) Гидроксибупропион: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 to ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Доза бупропиона изменяется с учетом клинического эффекта, но не следует превышать максимально рекомендованную дозу. Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
Бупропион/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Бупропион/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Сердечно-сосудистые препараты		
Блокаторы "медленных" кальциевых каналов		
Дилтиазем/эфавиренз (240 мг 1 раз/сут./600 мг 1 раз/сут.)	Дилтиазем: AUC: ↓ 69% (↓ 55 - ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 - ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 - ↓ 75) Диацетилдилтиазем: AUC: ↓ 75% (↓ 59 - ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 - ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 - ↓ 75) N-монодесметилдилтиазем: AUC: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 -↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 - ↓ 52) Эфавиренз: AUC: ↑ 11% (↑ 5 - ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 - ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 - ↑ 26) (CYP3A4 индукция) Увеличение фармакокинетических параметров эфавиренза не было расценено как клинически значимое.	При одновременном применении с препаратом Атрипла® доза дилтиазема изменяется с учетом клинического эффекта (см. инструкцию по медицинскому применению для дилтиазема).
Дилтиазем/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дилтиазем/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Верапамил, фелодипин, нифедипин и никардипин	Взаимодействие с эфавирензом, эмтрицитабином и тенофовира дизопроксил фумаратом не изучалось. Если эфавиренз применяется одновременно с блокатором "медленных" кальциевых каналов, который является субстратом изофермента CYP3A4, возможно снижение концентрации этого блокатора "медленных" кальциевых каналов в плазме.	При одновременном применении с препаратом Атрипла® доза блокатора "медленных" кальциевых каналов изменяется с учетом клинического эффекта (см. инструкции по медицинскому применению для каждого блокатора "медленных" кальциевых каналов).
Гиполипидемические лекарственные средства		
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Аторвастатин/эфавиренз (10 мг 1 раз/сут, 600 мг 1 раз/сут)	Аторвастатин: AUC: ↓43% (↓34 - ↓50) C_{max}: ↓12% (↓1 - ↓26) 2-гидроксиаторвастатин: AUC: ↓35% (↓13 - ↓40) C_{max}: ↓13% (↓0 - ↓23)	Необходимо периодически определять уровень холестерина в крови. При одновременном применении с препаратом Атрипла® может потребоваться коррекция

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
	4-гидроксиаторвастатин: AUC: ↓4% (↓0 - ↓31) C_{max}: ↓47% (↓0 - ↓51) Общий эффект ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓34% (↓21 - ↓41) C_{max}: ↓20% (↓2 - ↓26)	дозы аторвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению аторвастатина).
Аторвастатин /эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Аторвастатин /тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Правастатин/эфавиренз (40 мг 1 раз/сут./600 мг 1 раз/сут.)	Правастатин: AUC: ↓40% (↓26 - ↓57) C_{max}: ↓18% (↓59 - ↑12)	Необходимо периодически определять уровень холестерина в крови. При одновременном применении с препаратом Атрипла® может потребоваться коррекция дозы правастатина (см. инструкцию по медицинскому применению правастатина).
Правастатин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Правастатин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Симвастатин/эфавиренз (40 мг 1 раз/сут./600 мг 1 раз/сут.)	Симвастатин: AUC: ↓69% (↓62 - ↓73) C_{max}: ↓76% (↓63 - ↓79) Симвастатиновая кислота: AUC: ↓58% (↓39 - ↓68) C_{max}: ↓51% (↓32 - ↓58) Общий эффект ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓60% (↓52- ↓68) C_{max}: ↓62% (↓55- ↓78) (индукция CYP3A4) При одновременном применении с аторвастатином, правастатином или симвастатином значения AUC или C_{max} эфавиренза не изменяются.	Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы симвастатина при одновременном применении с препаратом Атрипла® (см. инструкцию по медицинскому применению симвастатина).
Симвастатин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Симвастатин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Розувастатин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Розувастатин выводится в основном в неизмененном виде через ЖКТ, поэтому взаимодействие с эфавирензом не ожидается.	Препарат Атрипла® и розувастатин могут применяться одновременно без коррекции доз.
Розувастатин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Розувастатин/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[1])**
Гормональные контрацептивы		
Для перорального применения: Этинилэстрадиол+норгестимат/эфавиренз (0.035 мг+0.25 мг 1 раз/сут, 600 мг 1 раз/сут.)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓8% (↑14 - ↓25) Норэлгестромин (активный метаболит): AUC: ↓64% (↓62 - ↓67) C_{max}: ↓46% (↓39 - ↓52) C_{min}: ↓82% (↓79 - ↓85) Левоноргестрел (активный метаболит): AUC: ↓83% (↓79 - ↓87) C_{max}: ↓80% (↓77 - ↓83) C_{min}: ↓86% (↓80 - ↓90) (индукция метаболизма) Эфавиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клиническая значимость этих эффектов не известна.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
Этинилэстрадиол/тенофовира дизопроксил фумарат (-/300 мг 1 раз/сут.)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Норгестимат/этинилэстрадиол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Инъекции: Депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)/эфавиренз (150 мг ДМПА в/м однократно)	В исследовании лекарственных взаимодействий длительностью 3 месяца не было выявлено значимых различий фармакокинетических параметров ДМПА у субъектов, получавших эфавиренз, и не получавших противовирусной терапии. Похожие результаты были получены и в другом исследовании, хотя разброс концентраций ДМПА в плазме субъектов был больше. В обоих исследованиях концентрации прогестерона в плазме принимавших эфавиренз и ДМПА оставались низкими, что свидетельствовало о подавлении овуляции.	Поскольку имеется лишь ограниченная информация, в дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
ДМПА/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
ДМПА/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Имплантируемые средства: Этоногестрел/эфавиренз	Можно ожидать снижения экспозиции этоногестрела (индукция CYP3A4). Есть единичные пострегистрационные сообщения об отсутствии контрацептивного эффекта при использовании этоногестрела одновременно с эфавирензом.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
Этоногестрел/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Этоногестрел/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах 90% доверительный интервал при наличии (механизм)**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Атрипла® (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг[-1])**
Иммунодепрессанты		
Иммунодепрессанты, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус)/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижения экспозиции иммунодепрессантов (индукция CYP3A4) Не ожидается, что указанные иммунодепрессанты будут оказывать влияние на экспозицию эфавиренза.	Может потребоваться коррекция дозы иммунодепрессанта. В начале и при завершении лечения препаратом Атрипла® рекомендуется тщательный мониторинг концентрации иммунодепрессанта в плазме в течение не менее 2 недель (до установления стабильной концентрации).
Такролимус/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат (0.1 мг/кг 1 раз/сут./200 мг/300 мг 1 раз/сут.)	Такролимус: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Тенофовира дизопроксил фумарат: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
Опиоиды		
Метадон/эфавиренз (35-100 мг 1 раз/сут./600 мг 1 раз/сут.)	Метадон: AUC: ↓52% (↓33 - ↓66) C_{max}: ↓45% (↓25- ↓59) (индукция CYP3A4) В исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, которые вводили себе наркотические средства в/в, установлено, что одновременное применение эфавиренза и метадона приводило к снижению концентраций метадона в плазме и к появлению симптомов отмены опиатов. Чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены, дозу метадона увеличивали в среднем на 22%.	Пациенты, одновременно получающие метадон и препарат Атрипла®, должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов отмены. При необходимости дозу метадона следует увеличить, чтобы уменьшить выраженность симптомов.
Метадон/тенофовира дизопроксил фумарат (40-110 мг 1 раз/сут./300 мг 1 раз/сут.)	Метадон: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Метадон/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
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 бупренорфина при одновременном применении с препаратом Атрипла®.
Бупренорфин/налоксон/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Бупренорфин/налоксон/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	

[1] Основной циркулирующий метаболит софосбувира.

Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эфавирензом, азитромицином, цетиризином, фосампренавиром/ритонавиром, лоразепамом, зидовудином, антацидами алюминия/магния гидроксидом, фамотидином или флуконазолом не обнаружено. Исследования взаимодействия эфавиренза с другими азольными противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, не проводились. Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эмтрицитабином, ставудином, зидовудином или фамцикловиром не обнаружено. Не обнаружено также клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между тенофовира дизопроксил фумаратом, эмтрицитабином или рибавирином.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Поскольку препарат Атрипла® является комбинированным препаратом с фиксированными дозировками трех действующих веществ, его не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими те же действующие вещества, эмтрицитабин или тенофовира дизопроксил фумарат. Препарат Атрипла® не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими эфавиренз, кроме тех случаев, когда требуется коррекция дозы, например, с рифампицином (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Поскольку эмтрицитабин является аналогом цитидина, препарат Атрипла® не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими, как ламивудин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Препарат Атрипла® не следует принимать одновременно с адефовира дипивоксилом или лекарственными средствами, содержащими тенофовира алафенамид.

Одновременный прием препарата Атрипла® и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение препарата Атрипла® и велпатасвира/софосбувира или велпатасвира/воксилапревира/софосбувира не рекомендовано, поскольку ожидается снижение концентрации в плазме велпатасвира и/или воксилапревира, которое ведет к снижению

терапевтического эффекта велпатасвира/софосбувира или велпатасвира/воксилапревира/софосбувира (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нет данных о безопасности и эффективности применения препарата Атрипла® в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Одновременный прием препарата Атрипла® и Гинкго Билоба не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Переход с режима, основанного на антиретровирусных препаратах - ингибиторах протеазы ВИЧ

У пациентов, соблюдающих режим АРТ с применением ингибиторов протеазы ВИЧ, переход на прием препарата Атрипла® может привести к снижению выраженности ответа на терапию (см. раздел «Фармакологические свойства»). Таких пациентов нужно наблюдать на предмет возможного повышения у них вирусной нагрузки и усиления побочных эффектов, поскольку профиль безопасности эфавиренза отличается от такового препаратов класса ингибиторов протеазы ВИЧ.

Оппортунистические инфекции

Пациенты, получающие препарат Атрипла®, или любой другой антиретровирусный препарат, могут иметь клинические проявления оппортунистических инфекций или осложнения ВИЧ-инфекции, в связи с этим должны регулярно наблюдаться врачами.

Передача ВИЧ

Несмотря на то, что стабильная АРТ, приводящая к устойчивой супрессии вируса, в значительной степени снижает риск передачи вируса при половых контактах, тем не менее, пациенты должны знать, что риск передачи ВИЧ при половых контактах или при контакте с кровью сохраняется и на фоне АРТ. Поэтому необходимо применять соответствующие меры для предотвращения трансмиссии вируса.

Влияние пищи

Прием препарата Атрипла® одновременно с пищей может увеличить экспозицию эфавиренза (см. раздел «Фармакологические свойства») и привести к увеличению частоты побочных эффектов (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется принимать препарат Атрипла® до еды, предпочтительно на ночь.

Заболевания печени

Фармакокинетику, безопасность и эффективность препарата Атрипла® у пациентов с серьезными заболеваниями печени не изучали (см. раздел «Фармакологические свойства»). Препарат Атрипла® противопоказан у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания») и не рекомендуется пациентам с нарушениями функции печени средней степени. Поскольку эфавиренз метаболизируется, главным образом, с участием изоферментов системы цитохрома (CYP), у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени применение препарата Атрипла® рекомендуется с осторожностью.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с легкой степенью печеночной недостаточности для мониторинга побочных эффектов, обусловленных приемом эфавиренза, особенно со стороны нервной системы. Необходим регулярный лабораторный контроль для оценки функции печени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с ранее диагностированными заболеваниями печени, включая хронический активный гепатит, при комбинированной АРТ нарушения функции печени могут наблюдаться более часто, состояние таких пациентов следует контролировать в соответствии со стандартной практикой. Если наблюдается усугубление заболевания печени, или если имеет место повышение «печеночных» трансаминаз более, чем в 5 раз от верхней границы нормы, необходимо провести оценку риска токсических эффектов и ожидаемой пользы применения препарата Атрипла®. У таких пациентов может потребоваться перерыв или отмена лечения (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов, принимающих другие токсичные для печени препараты, рекомендуется мониторинг печеночных ферментов.

Нарушения функции печени

В течение пострегистрационного периода так же поступали сообщения о развитии печеночной недостаточности у пациентов, у которых не было заболеваний печени в анамнезе, а также других определяемых факторов риска (см. раздел «Побочное действие»).

Контроль активности «печеночных» трансаминаз следует проводить у всех пациентов, независимо от наличия факторов риска и/или исходного состояния функции печени.

Пациенты с одновременным инфицированием ВИЧ, вирусом гепатита В или вирусом гепатита С

Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В или С, получающие комбинированную АРТ, относятся к группе высокого риска тяжелых и потенциально смертельных осложнений со стороны печени.

Врачам необходимо следовать рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции и выбирать оптимальное лечение для пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В.

В случае сопутствующей антивирусной терапии гепатита В или С, пожалуйста, обратитесь к соответствующим инструкциям по применению для этих лекарственных средств.

Эффективность и безопасность препарата Атрипла® для лечения хронического гепатита В не изучали. В фармакодинамических исследованиях установлена противовирусная активность эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата в отношении вируса гепатита В, при их применении как в монотерапии, так и в комбинированной терапии. Немногочисленные клинические данные свидетельствуют о том, что эмтрицитабин и тенофовир обладают противовирусным действием в отношении вируса гепатита В, когда применяются в составе комбинированной АРТ с целью лечения ВИЧ-инфекции. Отмена препарата Атрипла® у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В может вызвать тяжелое обострение гепатита. За пациентами, инфицированными ВИЧ и вирусом гепатита В, должно осуществляться тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное, по меньшей мере, в течение 4 месяцев после прекращения терапии препаратом Атрипла®. В ряде случаев может потребоваться возобновление терапии гепатита В. У пациентов с тяжелыми заболеваниями печени или циррозом не рекомендуется отменять лечение, поскольку возникающее после отмены лечения обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

Нарушения психики

Нежелательные явления со стороны психики были зарегистрированы у пациентов, получавших эфавиренз. Пациенты, у которых наблюдались психические расстройства в анамнезе, подвержены большему риску развития серьезных побочных реакций со стороны психики. В частности, тяжелая депрессия отмечалась более часто у пациентов с депрессией в анамнезе. При применении препарата в пострегистрационном периоде сообщали о тяжелой депрессии, смерти в результате самоубийства, бреде и психозоподобном поведении. Пациенты должны быть проинформированы о том, что при возникновении у них таких симптомов, как депрессия, психоз или суицидальные мысли, они должны немедленно обратиться к врачу для оценки возможной связи данных симптомов с приемом эфавиренза; при установлении такой связи

необходимо определить, превосходит ли польза от применения препарата потенциальный риск (см. раздел «Побочное действие»).

Симптомы со стороны нервной системы

Симптомы, включая, но, не ограничиваясь, головокружение, бессонницу, сонливость, нарушение концентрации внимания и необычные сновидения, часто наблюдались в клинических исследованиях у пациентов, получавших эфавиренз в дозе 600 мг ежедневно. Головокружение также наблюдалось в клинических исследованиях эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата. Головная боль возникала в клинических исследованиях эмтрицитабина (см раздел «Побочное действие»). Неврологические симптомы, связанные с эфавирензом, обычно начинаются в течение первых двух дней лечения и прекращаются в течение первых 2-4 недель. Пациентов следует информировать о том, что возникающие часто неврологические симптомы носят преходящий характер, исчезают при продолжении лечения, и не прогнозируют развития более редких нарушений со стороны психики при дальнейшем лечении.

Судороги

Судороги наблюдались у пациентов, принимающих эфавиренз, как правило, имевших судороги в анамнезе. Пациентам, которые получают сопутствующие противосудорожные средства, метаболизирующиеся печенью, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, следует периодически определять концентрации этих препаратов в крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Атрипла® всем пациентам, имеющим судороги в анамнезе.

Нарушение функции почек

Применение препарата Атрипла® противопоказано у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина менее 50 мл/мин).

Пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени требуется коррекция дозы эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата, которая не может быть достигнута при применении комбинированного лекарственного препарата (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Способ применения и дозы»). Применение препарата Атрипла® следует избегать при одновременном или недавнем применении нефротоксических препаратов. В тех случаях, когда одновременного применения препарата Атрипла® и нефротоксических препаратов (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета

натрия, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира, интерлейкина-2) избежать не удается, необходим еженедельный контроль функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Случаи острой почечной недостаточности после начала применения высоких доз или нескольких нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) были зарегистрированы у пациентов с факторами риска нарушения функции почек и получавших тенофовира дизопроксил фумарата. При одновременном применении с НПВП необходим контроль функции почек.

При применении в клинической практике тенофовира дизопроксил фумарата сообщали о развитии почечной недостаточности, нарушении функции почек, повышении креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии, включая синдром Фанкони (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется рассчитывать клиренс креатиниа у всех пациентов до начала лечения препаратом Атрипла®, контролировать функцию почек (клиренс креатинина и уровень фосфата в крови) через 2 – 4 недели от начала лечения, через 3 месяца и в дальнейшем каждые 3 – 6 месяцев у пациентов без факторов риска развития почечных заболеваний. У пациентов с нарушением функции почек в анамнезе или при наличии риска его развития необходим более частый контроль функции почек.

Если концентрация фосфата в сыворотке крови составляет менее 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или клиренс креатинина - менее 50 мл/мин, повторную оценку функции почек следует проводить в течение одной недели, включая определение концентрации глюкозы и калия в крови, глюкозы в моче (проксимальная тубулопатия, см раздел «Побочное действие»). Поскольку препарат Атрипла® – комбинированный препарат, и невозможно принимать его отдельные компоненты с различным интервалом времени, лечение препаратом Атрипла® должно быть приостановлено у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин или концентрацией фосфата в сыворотке крови менее 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Рассмотреть необходимость перерыва в лечении препаратом Атрипла® следует при прогрессирующем снижении функции почек без очевидной причины. Если требуется отмена одного из компонентов, входящих в состав препарата Атрипла®, или требуется коррекция дозы одного из компонентов, следует применять монокомпонентные препараты эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата.

Влияние на функцию костной ткани

При проведении клинического исследования тенофовира дизопроксил фумарата со ставудином в комбинации с ламивудином в сравнении с эфавирензом у пациентов, ранее не получавших АРТ, в обеих группах было отмечено некоторое снижение минеральной плотности костной ткани бедра и позвоночника. При этом не было отмечено повышенного риска переломов или других клинически значимых костных аномалий.

В других исследованиях (проспективных и перекрестных) наиболее выраженные изменения минеральной плотности костей (МПК) были обнаружены у пациентов, получавших тенофовира дизопроксил фумарат в составе схемы, содержащей усиленный ингибитор протеазы ВИЧ. Для пациентов с остеопорозом, имеющих высокий риск переломов, следует рассмотреть альтернативные схемы лечения.

Патологические изменения в костях (в некоторых случаях приводящие к переломам) могут быть связаны с проксимальной тубулопатией (см раздел «Побочное действие»). Если есть подозрение на наличие патологических изменений в костной ткани, необходимо обследование и консультация соответствующего специалиста.

Реакции со стороны кожи

Имеются сообщения о возникновении кожной сыпи от слабой до умеренной степени выраженности при применении отдельных компонентов препарата Атрипла®. Сыпь, обусловленная к эфавирензом, обычно исчезала при продолжении терапии. Антигистаминные лекарственные препараты и/или глюкокортикостероиды могут улучшить переносимость терапии и ускорить исчезновение сыпи. Случаи появления тяжелой сыпи, сопровождающейся образованием волдырей, десквамацией или изъязвлением, отмечали менее чем у 1% пациентов, получавших эфавиренз. Мультиформная эритема или синдром Стивенса-Джонсона зарегистрированы примерно в 0,1% случаев. В случае возникновения волдырей, десквамаций, лихорадки или вовлечения слизистых оболочек, препарат Атрипла® нужно отменить. Опыт применения эфавиренза у пациентов, которым отменили антиретровирусные препараты класса ННИОТ, ограничен. Препарат Атрипла® не рекомендуется тем пациентам, у которых ранее развивались опасные для жизни кожные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона) при приеме других ННИОТ.

Масса тела и параметры метаболизма

В ходе антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, уровня липидов и концентрации глюкозы в 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 рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена должны корректироваться в соответствии с клиническими показаниями.

Митохондриальные нарушения после внутриутробного воздействия препарата

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 детей первого года жизни с отрицательным ВИЧ-статусом, 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 отдаленные неврологические нарушения (гипертония, судороги, поведенческие нарушения). В настоящее время неизвестно, являются ли неврологические нарушения преходящими или постоянными. Полученные данные необходимо учитывать для каждого ребенка, перенесшего внутриутробное воздействие нуклеоз(т)идных аналогов, у которого есть серьезные клинические проявления неизвестной этиологии, особенно неврологического характера. 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 комбинированной АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиться воспалительный ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции и вызвать серьезную клиническую патологию или аггравацию симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала комбинированной АРТ. 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.

Есть сообщения о случаях возникновения аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса или аутоиммунный гепатит, однако, время развития таких заболеваний от момента начала лечения очень различалось; есть данные о развитии аутоиммунных заболеваний через много месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

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

Репродуктивная функция, применение у женщин, способных к деторождению, и необходимые меры контрацепции

Женщины, способные к деторождению

Следует избегать беременности женщинам, принимающим препарат Атрипла®. Перед началом лечения препаратом Атрипла® женщины, способные к деторождению, должны пройти тест на отсутствие беременности.

Контрацепция у женщин и мужчин

В период применения препарата Атрипла® необходимо использовать надежные методы барьерной контрацепции в сочетании с другими методами (например, гормональными контрацептивами) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Поскольку эфавиренз имеет длительный период полувыведения, также необходимо использовать надежные методы контрацепции на протяжении 12 недель после прекращения лечения препаратом Атрипла®.

Пациенты пожилого возраста

Препарат Атрипла® не изучали в исследованиях у пациентов старше 65 лет. Применять препарат Атрипла® у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью, поскольку в данной

группе пациентов высока вероятность почечной и печеночной недостаточности (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Атрипла® у детей до 18 лет не установлена.

Пациенты, начинающие АРТ и пациенты с длительным опытом лечения

В настоящее время отсутствуют данные о применении препарата Атрипла® у пациентов без опыта терапии, а также у пациентов с длительным опытом лечения.

Препарат Атрипла® не должен назначаться пациентам, у которых предшествующая терапия антиретровирусными препаратами была неэффективной или у которых до начала терапии первой линии выявлены штаммы вирусов с мутациями, ассоциированными со значительной резистентностью к любому из трех действующих веществ препарата Атрипла® (см. разделы «Фармакодинамика» и «Особые указания»).

Пациенты с ВИЧ-1, имеющим мутации резистентности

Не рекомендуется применение препарата Атрипла® у пациентов с ВИЧ-1, имеющим мутации K65R, M184V/I или K103N, поскольку присутствие таких мутаций ассоциируется с резистентностью к каждому из трех действующих веществ препарата Атрипла® (см. раздел «Фармакодинамика»).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния на способность управления транспортными средствами, механизмами не проводились. Однако, на фоне приема эфавиренза, эмтрицитабина 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, 245 мг + 200 мг + 600 мг.

По 30 таблеток во флакон белого цвета, вместимостью 100 мл из полиэтилена высокой плотности, запаянный алюминиевой фольгой, укупоренный полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми, содержащий контейнер или саше с силикагелем, с надписью (латинскими буквами) “DO NOT EAT”.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания

Gilead Sciences International Ltd., UK

Flowers Building, Granta Park, Abington, Cambridge, CB21 6GT, UK

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия

Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада

Patheon Inc., Canada

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Такеда ГмбХ, Германия

Takeda GmbH, Germany

Betriebsstatte Oranienburg, Lehnitzstrasse 70-98, 16515, Oranienburg, Germany

Первичная упаковка:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия

Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада

Patheon Inc., Canada

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Выпускающий контроль качества:

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия

Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу:

ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»

Российская Федерация, 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 9

Тел.: +7 (495) 139 95 00

E-mail: drugsafety.russia@gilead.com

Старший специалист отдела по регистрации ЛС

ООО «Гилеад Сайенсиз Раша» А. Л. Соловьёва