МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004900-250618
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРАКТЕН-Н

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Трактен-Н

Группировочное наименование: Тенофовир+Эмтрицитабин+Эфавиренз [набор]

Лекарственная форма: набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Состав

Вспомогательные вещества

***Действующее вещество*:**

Тенофовира дизопроксил фумарат – 300,0 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) – 33,0 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А - 300) – 3,0 мг; кроскармеллоза натрия – 42,0 мг; лактозы моногидрат – 144,0 мг; магния стеарат – 6,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 72,0 мг.

Готовая водорастворимая пленочная оболочка – 18,0 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 15 (гидроксипропилметилцеллюлоза 15)- 42,0 %; гипромеллоза 6 (гидроксипропилметилцеллюлоза 6)- 32,2 %; макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 14,3 %, титана диоксид- 3,5 %, тальк – 2,3 %; краситель железа оксид красный – 1,4 %; краситель железа оксид желтый – 4,3 %.

***Действующее вещество*:**

Эмтрицитабин – 200,0 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: крахмал прежелатинизированный – 12,0 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А – 300) – 2,0 мг; кроскармеллоза натрия – 12,0 мг; лактоза – 118,0 мг; магния стеарат – 4,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 40,0 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) - 8,7 мг; коповидон – 0,3 мг; макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 1,74 мг; тальк – 0,3 мг; титана диоксид- 0,96 мг.

***Действующее вещество*:**

Эфавиренз – 600,0 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: бетадекс (бета-циклодекстрин) – 12,0 мг; кальция стеарат – 6,0 мг; кросповидон – 72,0 мг; натрия лаурилсульфат – 21,0 мг; лактозы моногидрат 372,0 мг; повидон-К25 – 24,0 мг; полисорбат

– 80 (твин – 80) – 9,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 54,0 мг.

Готовая водорастворимая пленочная оболочка – 30,0 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 15 (гидроксипропилметилцеллюлоза 15)- 42,0 %; гипромеллоза 6 (гидроксипропилметилцеллюлоза 6)- 32,2 %; макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 14,3 %, титана диоксид - 3,5 %, тальк – 2,3 %; краситель железа оксид красный – 1,4 %; краситель железа оксид желтый – 4,3 %.

Описание

Тенофовир: овальные с заостренными концами двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло- коричневого с оранжевым оттенком до коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Эмтрицитабин: овальные с заостренными концами двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Эфавиренз: овальные с закругленными концами двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого с оранжевым оттенком до коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: J05AR06

Фармакологические свойства

Препарат Трактен-Н – это набор, содержащий в одном блистере таблетки с фиксированными дозами действующих веществ: эфавиренза (600 мг), эмтрицитабина (200 мг) и тенофовира дезопроксил фумарата (300 мг).

Фармакодинамика

Механизм действия

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, ɣ 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 эмтрицитабина 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.

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 О. 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* комбинация 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, V1081,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 эфавирензом 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) 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. Не установлено других возможных механизмов развития резистентности к эмтрицитабину или тенофовиру. 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 дизопроксила фумарата следует избегать у пациентов со штаммами ВИЧ-1, имеющими мутацию K65R. При наличии мутаций K65R и M184V/I полностью сохраняется чувствительность к эфавирензу. У инфицированных ВИЧ-1 пациентов при выявлении экспрессии трех и более мутаций, индуцированных аналогами тимидина, включающих замену M41L или L210W в гене ОТ, было отмечено снижение чувствительности к тенофовира дизопроксила фумарату.

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

В настоящее время данные о возникновении устойчивости к лечению у пациентов, получающих препарат Трактен-Н, ограничены. Тем не менее, у пациентов, ранее не получавших АРТ, и в случаях, когда эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат применяли как отдельные лекарственные препараты (или эфавиренз и комбинированный препарат, содержащий эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат), у всех пациентов с подтвержденной ВИЧ РНК более 400 копий/мл, а так же 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 дизопроксила фумарат, и в 34,5% случаев при изучении изолятов от пациентов, которые получали эфавиренз и комбинацию ламивудина и зидовудина ($p < 0,05$); также было показано, что в проанализированных образцах не было обнаружено мутаций K65R; и что генотипическая резистентность к эфавирензу, проявляющаяся мутацией K103N, была обнаружена в образцах у 68% пациентов, получавших терапию, включающую эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат, и у 72% пациентов, которые получали эфавиренз и комбинацию ламивудина и зидовудина.

Фармакокинетика

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%), 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 дизопроксила фумарата в дозе 300 мг инфицированным ВИЧ-1 пациентам 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 дизопроксила фумарата составляет около 25%.

Влияние пищи на всасывание

Всасывание препарата Трактен-Н 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 дизопроксила 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 Трактен-Н рекомендуется принимать натощак, поскольку прием пищи может повышать концентрацию эфавиренза в крови и увеличивать частоту нежелательных лекарственных реакций. Предполагается, что при применении препарата Трактен-Н натощак концентрация тенофовира в плазме крови будет на 30% ниже, как и при сравнении с приемом тенофовира дизопроксила фумората после еды в комбинации с монопрепаратами.

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 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 *in vitro* выше, и составляет менее 0,7% и 7,2%, соответственно. После приёма 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 изофермент CYP2E1, а CYP2D6 и CYP1A2 ингибировал только в концентрациях, которые были значительно выше применяемых в лечении.

Концентрация эфавиренза в плазме крови может повышаться у пациентов, гомозиготных по полиморфизму гена G516T изофермента CYP2B6.

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 приёме с эфавирензом, в крови снижается концентрация ралтегравира (являющегося субстратом УДФ-ГТ1А1).

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 Трактен-Н у новорожденных и детей в возрасте до 18 лет не изучали.

Пожилые пациенты

Фармакокинетику препарата Трактен-Н также, 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.

Нарушение функции почек

Фармакокинетику эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата после приема самостоятельных лекарственных форм или препарата Трактен-Н 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 фумарата пациентам с нарушениями функции почек различной степени тяжести, при отсутствии инфицирования ВИЧ. Степень тяжести нарушения функции почек определяли по величине клиренса креатинина (КК) (функция почек не нарушена, если КК>80 мл/мин, нарушение легкой степени тяжести — если КК составляет 50-79 мл/мин, нарушение средней степени тяжести — при КК 30-49 мл/мин и тяжелое нарушение — при КК 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 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 нарушений функции 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.

Нарушение функции печени

Фармакокинетику препарата Трактен-Н не изучали у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих нарушения функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени применение препарата Трактен-Н рекомендуется с осторожностью.

Препарат Трактен-Н запрещается применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и не рекомендуется применять у пациентов с нарушениями функции печени средней степени. При однократном введении эфавиренза, у единственного пациента с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), 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 классификации Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами контрольной группы. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы сделать вывод о том, влияют ли средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) 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 дизопроксила фумарата оценивали в соответствии с классификацией Чайлд-Пью у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности, не имеющих ВИЧ-инфекции. У пациентов с печеночной недостаточностью не наблюдалось существенных изменений фармакокинетики тенофовира, следовательно, можно предположить, что не требуется коррекции дозы тенофовира дизопроксила 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

- Повышенная чувствительность к тенофовиру, эмтрицитабину, эфавирензу или любому другому компоненту препарата.
- Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд - Пью).
- Одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда, мидазолама, триазолама, пимозида, бепридила, алкалоидов спорыньи (например, эрготамина, дигидроэрготамина, эргоновина, метилэргоновина) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания») .

- Одновременный прием вориконазола (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Одновременный прием с препаратами растительного происхождения, на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*).

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, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, обладающие нефротоксическим действием (аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет натрия, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир, интерлейкин-2 (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- у пациентов, имеющих психические заболевания в анамнезе (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с указанием на судороги в анамнезе (приступы или судорожный синдром) (см. раздел «Особые указания»)
- у пациентов с указанием на заболевания печени в анамнезе, в том числе — хронический активный гепатит В или С (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов, принимающих другие лекарственные препараты, если требуется коррекция дозы препарата Трактен-Н или других препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), включая:

• лекарственные препараты, содержащие диданозин для лечения ВИЧ-инфекции;

• другие препараты для лечения ВИЧ-инфекции, в том числе ингибиторы протеазы: дарунавир, индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, или комбинация ритонавира и атазанавира или саквинавир; и маравирок;

• лекарственные препараты для лечения вирусного гепатита С: боцепревир, телапревир;

• 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: интраконазол или позаконазол;

• средства для лечения малярии (атовахон/прогуанил или артеметер/лумефантрин);

• гормональные контрацептивные препараты (пероральные, парентеральные лекарственные формы и импланты);

- метадон для лечения опиатной зависимости;
- сертралин для лечения депрессии;
- бупропион для отказа от табакокурения и лечения депрессии;
- блокаторы «медленных» кальциевых каналов: дилтиазем;
- иммуносупрессанты для профилактики реакций отторжения трансплантата, такие как циклоспорин, сиролимус или такролимус;
- варфарин или аценокумарол для снижения риска тромбозов;
- экстракты Гинкго двулопастного (лекарственные препараты растительного происхождения).

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 тенофовир 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 недель развития эмбриона (в период формирования нервной трубки), риск развития подобных нарушений может существовать при приеме эфавиренза в первые 3 месяца беременности. В доклинических исследованиях дефекты развития плода наблюдали у самок животных, которым вводили эфавиренз.

Эмтрицитабин и тенофовир: имеющиеся сведения о наступлении беременности у женщин (300-1000 исходов беременности) указывают на то, что отсутствуют врожденные изменения органов плода, а также неонатальная или фетоплацентарная токсичность эмтрицитабина и тенофовира. Доклинические данные двух компонентов препарата Трактен-Н свидетельствуют об отсутствии у них репродуктивной токсичности.

Препарат Трактен-Н не следует применять при беременности, за исключением случаев, когда в связи с клиническим состоянием пациентки требуется лечение комбинированным препаратом, включающим эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир, 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 Трактен-Н 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 Трактен-Н на способность к зачатию и вынашиванию детей отсутствуют. В доклинических исследованиях неблагоприятное влияние на фертильность эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира не выявлено.

Способ применения и дозы

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

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

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

Если у пациента возникла рвота в течение 1 часа после приема препарата Трактен-Н, необходимо принять еще одну дозу препарата.

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

В случае необходимости коррекции дозы или прекращения приема одного из компонентов препарата Трактен-Н, пациента следует провести на прием препаратов эфавиренз, эмтрицитабин или тенофовир в виде монокомпонентов.

При прекращении терапии препаратом Трактен-Н необходимо учитывать такие особенности, как длительный период полувыведения эфавиренза 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 Трактен-Н с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и выше, может потребоваться дополнительное применение эфавиренза в дозе 200 мг/сутки (до 800 мг).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (возраст старше 65 лет)

Коррекции дозы препарата не требуется, но применение препарата Трактен-Н у пациентов пожилого возраста рекомендуется с осторожностью.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени может потребоваться увеличение интервала между приемом эмтрицитабина и тенофовира. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени коррекции дозы препарата Трактен-Н не требуется.

Нарушение функции печени.

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) лечение препаратом Трактен-Н может проводиться без коррекции рекомендованной дозы.

Побочное действие

Профиль безопасности комбинированного применения эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира изучали у 460 пациентов, при приёме комбинированного препарата с фиксированной дозой эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата 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 эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира 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 тубулоинтерстициальтной нефропатии (в том числе, синдроме Фанкони), в отдельных случаях приводящих к нарушению структуры костной ткани (повышенный риск переломов костей). Пациентам, принимающим препарат Трактен-Н, рекомендуется регулярно контролировать функцию почек.

Отмена препарата Трактен-Н у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом В, может сопровождаться серьезным обострением хронического гепатита.

НЛР, наблюдавшиеся в клинических исследованиях комбинированного препарата с фиксированной дозой эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата и в рутинной клинической практике, а также при применении препаратов на основе монокомпонентов, представлены в виде предпочтительных терминов MedDRA в соответствии с классификацией систем и органов MedDRA, частотой встречаемости и компонентами препарата Трактен-Н, 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).

НЛП, при возникновении которых необходимо неотложное лечение, ассоциированные только с приемом комбинации тенофовир+эмтрицитабин+эфавиренз, и не наблюдавшиеся при применении препаратов на основе монокомпонентов, включают:

Часто: анорексия.

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

Таблица 1: НЛР, ассоциированные с приемом препарата Трактен-Н и относящиеся к препаратам на основе монокомпонентов.

	Трактен-Н		
	Эфавиренз	**Эмтрицитабин**	**Тенофовир**
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	гипретриглицеридемия[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]		
Редко	завершенное самоубийство[3,4], бред[3,4], невроз[3,4]		
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		
Нарушение 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	боли в животе, вздутие, метеоризм

		активности липазы, рвота, боли в животе, диспепсия	
Нечасто	панкреатит		панкреатит[3]
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей:			
Часто	повышение активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ))	повышение активности АСТ и АЛТ, гипербилирубинемия	повышение активности «печеночных» трансаминаз
Нечасто	острый гепатит		
Редко	печеночная недостаточность[3,4]		жировая дистрофия печени[3], 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, макулопапулезная сыпь, сыпь, кожный зуд, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации)	
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
Редко			почечная недостаточность (острая и хроническая), острый тубулярный некроз, проксимальная ренальная тубулопатия, включая синдром Фанкони (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.
[3] Подробное описание отдельных НЛР представлено ниже.
[4] Данные НЛР были выявлены у пациентов, получавших эфавиренз, эмтрицитабин или тенофовир при наблюдении в рутинной клинической практике. Частоту встречаемости определяли по результатам статистических вычислений с учетом общего числа пациентов, получавших лечение эфавирензом, эмтрицитабином или тенофовиром 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 Трактен-Н может быть повторно назначен пациентам, которые прекратили его прием из-за появления кожной сыпи. При повторном назначении препарата Трактен-Н 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 соответствующем разделе НЛР, относящихся к эфавирензу.

Симптомы со стороны нервной системы: симптомы со стороны нервной системы при приеме препарата Трактен-Н 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 Трактен-Н вместе с пищей, что может быть связано с повышением концентрации эфавиренза в крови. Переносимость таких симптомов улучшается, если препарат Трактен-Н принимается перед сном.

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 Трактен-Н возможно нарушение функции почек, в период лечения необходимо регулярно контролировать функцию почек.

Взаимодействие с диданозином: одновременный прием препарата Трактен-Н и диданозина не рекомендуется, поскольку экспозиция диданозина может увеличиваться на 40-60%, что, в свою очередь, может приводить к увеличению частоты побочных эффектов диданозина. Имеются сообщения о редких случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда — со смертельным исходом.

Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия в сочетании с жировой инфильтрацией печени: при лечении нуклеозидными аналогами имеются сообщения о развитии лактоацидоза, ассоциированного с жировой инфильтрацией печени. Если у пациентов выявляют симптомы гиперлактатемии, метаболического и/или лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения активности «печеночных» трансаминаз, лечение нуклеозидными аналогами должно быть сразу прекращено.

Липиды, липодистрофия и метаболические нарушения: применение комбинированной АРТ ассоциируется с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия или гипергалактатемия.

Прием комбинированной АРТ ассоциировался с перераспределением жировой ткани (липодистрофия) у ВИЧ инфицированных пациентов, включая уменьшение подкожной жировой клетчатки в области лица и конечностей, увеличение жировой клетчатки в области живота и внутренних органов, гипертрофию молочных желез и отложение жировой ткани в дорсоцервикальной области («горб буйвола»).

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); однако, время начала таких нарушений различно, они могут возникать и спустя много месяцев от начала лечения.

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.

Другие особые популяции

Пациенты с почечной недостаточностью: в связи с тем, что тенофовир обладает нефротоксическим действием, в период лечения препаратом Трактен-Н необходимо тщательно контролировать функцию почек у всех пациентов со снижением функции почек средней степени тяжести.

Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В или С: профиль безопасности эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира 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, подверженные лабораторными данными.

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, при необходимости назначать симптоматическую и поддерживающую терапию.

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

До 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

Специальных исследований лекарственных взаимодействий с препаратом Трактен-Н не проводили. Препарат Трактен-Н содержит эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовир, поэтому любые взаимодействия, которые наблюдались с соответствующими монокомпонентными препаратами, могут возникать также и при применении препарата Трактен-Н. Исследования лекарственных взаимодействий для этих веществ проводись только у взрослых.

Поскольку препарат Трактен-Н является набором, содержащим в одном блистере таблетки с фиксированными дозами действующих веществ, его не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащим эмтрицитабин или тенофовир. Препарат Трактен-Н 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 Трактен-Н не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как ламивудин. Препарат Трактен-Н на следует принимать одновременно с адефовира дипивоксилом.

Эфавиренз является индуктором изоферментов системы цитохрома P450 CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1 *in vitro*. 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 Трактен-Н 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 с другими лекарственными препаратами невелика.

Тест на определение каннабиноидов

Эфавиренз не связывается с каннабиноидными рецепторами. Есть сообщения о ложноположительных 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 Трактен-Н 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»).

Вориконазол: одновременное применение стандартных доз эфавиренза и вориконазола противопоказано. Поскольку препарат Трактен-Н является набором, содержащим в одном блистере таблетки с фиксированными дозами действующих веществ, доза эфавиренза не может быть изменена, поэтому вориконазол и препарат Трактен-Н не должны применяться одновременно (см. раздел «Противопоказания» и Таблицу 2).

Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum): одновременное применение препарата Трактен - Н 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»).

Сочетанное применение ***не рекомендуется***

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

Диданозин: одновременное применение препарата Трактен-Н и диданозина не рекомендуется (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 Трактен-Н 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 Трактен-Н 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 компонентами препарата Трактен-Н и ингибиторами протеазы, антиретровирусными препаратами, кроме ингибиторов протеазы, не антиретровирусными лекарственными препаратами 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 препаратами на основе монокомпонентов, входящими в состав препарата Трактен-Н, и другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])**
Противоинфекционные препараты		
Противовирусные лекарственные средства для лечения ВИЧ		
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/ритонавир/тенофовир (300 мг 1р./сут./100 мг 1р./сут./300 мг 1р./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/ритоновира и препарата Трактен-Н не рекомендуется.
Атазанавир/ритонавир/эфавиренз (400 мг 1р./сут. /100 мг 1р./сут. /600 мг 1 р./сут., прием всех препаратов во время еды) Атазанавир/ритонавир/эфавиренз (400 мг 1р./сут. /200 мг 1р./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).	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм	Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])
	*при сравнении с атазанавиром 300мг/ритонавиром 100 мг 1 раз/сут вечером без эфавиренза. Такое снижение C_{min} атазанавира может отрицательно влиять на эффективность атазанавира. **основано на историческом сравнении. Одновременное применение эфавиренза с атазанавиром/ритонавиром не рекомендуется.	
Атазанавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир/ритонавир/эфавиренз (30мг 2р./сут. */100мг 2р./сут. /600мг 1р./сут.) *дозы ниже рекомендованных; подобные же эффекты ожидаются при применении рекомендованных доз.	Дарунавир: AUC: ↓ 13% C_{max}: ↓ 15% C_{min}: ↓ 31% (индукция CYP3A4) Эфавиренз: AUC: ↑ 21% C_{max}: ↑ 15% C_{min}: ↑ 17% (ингибирование CYP3A4)	Применение препарата Трактен - Н в комбинации с даруновиром/ритонавиром 800/100 мг 1 раз в день может привести к субоптимальной минимальной концентрации C_{min} дарунавира. Если препарат Трактен-Н применяют в комбинации с даруновиром/ритонавиром, необходимо следовать схеме лечения дарунавир/ритонавир 600/100 мг два раза в день. Дарунавир/ритонавир следует применять с осторожностью в комбинации с препаратом Трактен-Н. 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/эфавиренз (300 мг 2р./сут. */100 мг 2р./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 Трактен-Н 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 8 ч/200 мг 1 р./сут.)	Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Индинавир: AUC: ↓31%(↓8-↓47) C_{min}: ↓ 40% Одинаковое снижение экспозиции индинавира наблюдалось при введении доз индинавира 1000 мг каждые 8 ч с эфавирензом 600 мг 1 раз в сутки. (индукция CYP3A4)	Данных для разработки рекомендаций по дозированию индинавира в комбинации с препаратом Трактен-Н не достаточно. Хотя клиническая значимость снижения концентрации индинавира не установлена, величину наблюдаемого фармакокинетического взаимодействия следует принимать во внимание при назначении лечения,

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])**
	Об одновременном применении эфавиренза с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибиторами протеазы см. раздел по ритонавиру ниже.	включающего эфавиренз, компонент препарата Трактен - Н, и индинавир.
Индинавир/эмтрицитабин (800 мг каждые 8 ч/200 мг 1 р./сут.)	Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Индинавир/тенофовир (800 мг каждые 8 ч/200 мг 1 р./сут.)	Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Лопинавир/ритонавир/тенофовир (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, в том числе нарушения функции почек.	Данных для разработки рекомендаций по дозированию лопинавира/ритонавира при применении в комбинации с препаратом Трактен-Н не достаточно. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препарата Трактен-Н 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.)	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	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг$^{-1}$)**
(500/125 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	необходима при одновременном применении эфавиренза. Для одновременного применения эфавиренза с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибиторами протеазы 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) 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).	Одновременное применение ритонавира в дозах 600 мг и препарата Трактен-Н не рекомендуется. При одновременном применении препарата Трактен-Н с низкими дозами ритонавира возможно увеличение частоты неблагоприятных явлений, связанных с действием эфавиренза, в результате фармакодинамического взаимодействия.
Ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ритонавир/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Саквинавир/ритонавир/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Информация по одновременному применению эфавиренза с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибитором протеазы представлена в разделе по ритонавиру выше.	Данных для разработки рекомендаций по дозированию саквинавира/ритонавира при применении в комбинации с препаратом Трактен-Н недостаточно. Одновременное применение саквинавира/ритонавира и препарата Трактен-Н не рекомендуется. Применение препарата Трактен-Н в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы не рекомендуется.
Саквинавир/ритонавир/тенофовир	Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не было отмечено при одновременном применении тенофовира 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)	См. инструкции по медицинскому применению для

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм	Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])
	Концентрации эфавиренза не измерялись, никакого эффекта не ожидается.	лекарственных препаратов, содержащих маравирок.
Маравирок/тенофовир (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_{max}: ↓ 36% C_{12h}: ↓21% (индукция UGT1A1 уридиндифосфат-глюкоронозилтрансферазы)	При одновременном применении с препаратом Трактен-Н коррекции дозы ралтегравира не требуется.
Ралтегравир/тенофовир (400 мг 2 р./сут. /-)	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C_{max}: ↑ 64% C_{12h}: ↑ 3% (механизм взаимодействия неизвестен) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C_{max}: ↓ 23% C_{12h}: ↓13%	
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. 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 Трактен-Н, препарат Трактен-Н 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 Трактен-Н и другого ННИОТ не рекомендуется.
Диданозин/тенофовир	Одновременное применение тенофовира и диданозина приводит к увеличению экспозиции диданозина на 40-60%, что может увеличивать риск	Одновременное применение Трактен-Н и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм	Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])
	связанных с применением этого препарата побочных эффектов. В редких случаях сообщалось о развитии панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом. Одновременное применение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг ежедневно было связано со значительным снижением числа лимфоцитов CD4, возможно из-за внутриклеточного взаимодействия с увеличением уровня фосфорилированного (т.е. активного) диданозина. При применении сниженной дозы диданозина 250 мг в комбинации с тенофовиром сообщалось о частых случаях вирусологической неудачи на фоне применения нескольких проверенных комбинаций.	
Диданозин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.	
Диданозин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита С		
Боцепревир/эфавиренз (800 мг каждые 8 ч/600 мг 1 р./сут.)	Боцепревир: AUC: ↔19%* C_{max}: ↔8% C_{min}: ↓44% Эфавиренз: AUC: ↔20% C_{max}: ↔11% (индукция CYP3A-влияние на боцепревир) *0-8 час Отсутствие эффекта (↔) соответствует снижению среднего соотношения на ≤20% или увеличению среднего соотношения на ≤25%.	Остаточные концентрации боцепревира в плазме снижались при применении в комбинации с эфавирензом, компонентом препарата Трактен-Н. Клиническую значимость наблюдавшегося снижения остаточных концентраций боцепревира не оценивали.
Телапревир/эфавиренз (1125 мг каждые 8 ч/600 мг 1 р./сут.)	Телапревир (относительно дозы 750 мг каждые 8 ч): AUC: ↓18% (↓8-↓27) C_{max}: ↓14% (↓3-↓24) C_{min}: ↓25% (↓14-↓34) Эфавиренз: AUC: ↓18% (↓10-↓26) C_{max}: ↓24% (↓15-↓32) C_{min}: ↓10% (↑1-↓19) (индукция CYP3A эфавирензом)	При одновременном применением с препаратом Трактен-Н телапревир следует применять по схеме 1125 мг каждые 8 часов.
Симепревир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимых взаимодействий не ожидается, так как симпепревир и эмтрицитабин выводятся различными путями.	Одновременное применение симепревира с эфавирензом, компонентами препарата Трактен-Н, приводит к значительному снижению концентраций симепревира в

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм	Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])
Симепревир/эфавиренз (150 мг 1р./сут./600 мг 1р./сут.)	Симпепревир: 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)	плазме из-за повышения активности изофермента CYP3A эфавирензом, в результате возможна потеря терапевтического эффекта симепревира. Одновременное применение симепревира с препаратом Трактен-Н не рекомендуется.
Симепревир/тенофовир (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) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑3-↑19) (индукция CYP3A4) Сыпь возникала у 46% неинфицированных добровольцев, получавших эфавиренз и кларитромицин.	Клиническая значимость этих изменений уровней кларитромицина в плазме не известна. Можно рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарств (например, азитромицин). Эффективность других макролидов, таких как эритромицин, в сочетании с препаратом Трактен-Н, не изучалась.
Кларитромицин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Кларитромицин/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Противомикобактериальные средства		
Рифабутин/эфавиренз (300 мг 1 р./сут./600мг 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 Трактен-Н. Необходимо оценить целесообразность увеличения дозы рифабутина в 2 раза при применении 2 или 3 раза в неделю в комбинации с

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])**
Рифабутин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	препаратом Трактен-Н. Клинический эффект увеличения дозы рифабутина при применении 2 или 3 раза в неделю в сочетании с препаратом Трактен-Н не был оценен. При принятии решения о коррекции дозы необходимо учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. раздел «Фармакологические свойства»).
Рифабутин/тенофовир	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 Трактен - Н 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 рифампицина при комбинированном приеме с препаратом Трактен-Н.
Рифампицин/тенофовир (600 мг 1 р./сут./300 мг 1 р./сут.)	Рифампицин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Рифампицин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Противогрибковые средства		
Итраконазол/эфавирнез (200 мг 2р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Интраконазол: AUC: ↓39% (↓21-↓53) C_{max}: ↓37% (↓20-↓51) C_{min}: ↓44% (↓27-↓58) (снижение концентрации итраконазола: индукция CYP3A4) Гидрокситраконазол: 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 Трактен-Н, следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных противогрибковых средств.
Итраконазол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Итраконазол/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])**
Позаконазол/эфавиренз (-/400 мг 1 р./сут.)	Позаконазол: AUC: ↓50% C_{max}: ↓45% (UDP-G индукция)	Одновременного применения позаконазола и препарата Трактен-Н следует избегать, за исключением тех случаев, когда польза от лечения перевешивает потенциальный риск для пациента.
Позаконазол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Позаконазол/тенофовир	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 препарат Трактен-Н является набором, содержащим в одном блистере таблетки с фиксированными дозами действующих веществ, и дозу эфавиренза невозможно изменить, в этом случае вориканозол и препарат Трактен-Н не должны применяться одновременно.
Вориконазол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Вориконазол/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Противомалярийные препараты		
Артеметер/лумефантрин/эфавиренз (20/120 мг таблетки, 6 доз по 4 таблетки на протяжении 3 дней/600 мг 1р./сут.)	Артеметер: AUC: ↓51% C_{max}: ↓21% Дигидроартемизин (активный метаболит): AUC: ↓46% C_{max}: ↓38% Лумефантрин: AUC: ↓21% C_{max}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↓17% C_{max}: ↔ (индукция CYP3A4)	Так снижение концентраций артеметера, дигидроартемизина или лумефантрина может привести к снижению противомалярийного эффекта, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Трактен-Н и таблеток артеметера/лумефантрина.
Артеметер/лумефантрин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Артеметер/лумефантрин/тенофовир	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 Трактен-Н следует, по возможности, избегать.
Атовахон и прогуанил гидрохлорид/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Атовахон и прогуанил гидрохлорид/тенофовир	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)	Нет рекомендаций по дозированию препарата Трактен-Н и карбамазепина при комбинированном применении. Следует рассмотреть целесообразность применения

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм	Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг$^{-1}$)
	C_{max}: ↓21% (↓15-↓26) C_{min}: ↓47% (↓41-↓53) (снижение концентрации карбамазепина: индукция CYP3A4; снижение концентрации эфавиренза: индукция CYP3A4 и CYP2B6). Одновременное применение более высоких доз эфавиренза или карбамазепина не изучалось.	другого противосудорожного препарата. Следует периодически контролировать уровень карбамазепина в плазме.
Карбамазепин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Карбамазепин/тенофовир	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 Трактен - Н 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 Трактен-Н и вальпроевая кислота могут одновременного применяться без коррекции доз. Необходимо контролировать развитие судорожных припадков у пациентов.
Вальпроевая кислота/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Вальпроевая кислота/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Вигабатрин/эфавиренз Габапентин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось Клинически значимых взаимодействий не ожидается, так как вигабатрин и габапентин выводятся исключительно в неизмененном виде через почки; маловероятна конкуренция за метаболизирующие ферменты и пути выведения с эфавирензом.	Препарат Трактен-Н и вигабатрин или габапентин могут применяться одновременно, коррекции дозы не требуется.
Вигабатрин/эмтрицитабин Габапентин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Вигабатрин/тенофовир Габапентин/тенофовир	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 Трактен-Н.
Антидепрессанты		
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)		

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])**
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 Трактен-Н доза сертралина увеличивается с учетом клинического эффекта.
Сертралин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Сертралин/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Пароксетин/эфавиренз (20мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Пароксетин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}:↔	Препарат Трактен-Н и пароксетин могут применяться одновременно без коррекции дозы.
Пароксетин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Пароксетин/тенофовир	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.	Трактен-Н и флуоксетин могут применяться одновременно без коррекции дозы.
Флуоксетин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Флуоксетин/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина		
Бупропион/эфавиренз [150 мг однократная доза (замедленного высвобождения)/600 мг 1 р./сут.]	Бупропион: AUC: ↓55% (↓48-↓62) C_{max}: ↓34% (↓21-↓47) Гидроксибупропион: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑20-↑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/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Сердечно-сосудистые препараты		
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов		
Дилтиазем/эфавиренз (240 мг 1 р./сут./600 мг 1р./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)	При одновременном применении с препаратом Трактен-Н доза дилтиазема изменяется с учетом клинического эффекта (см. инструкцию по медицинскому применению для дилтиазема).

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм	Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])
	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.	
Дилтиазем/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дилтиазем/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Верапамил, фелодипин, нифедипин и никардипин	Взаимодействие с эфавирензом, эмтрицитабином и тенофовиром 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 Трактен-Н 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 (10мг 1 р./сут./600 мг 1р./сут.)	Аторвастатин: AUC: ↓43% (↓34-↓50) C_{max}: ↓12% (↓1-↓26) 2-гидроксиаторвастатин: AUC: ↓35% (↓13-↓40) C_{max}: ↓13% (↓0-↓23) 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)	Необходимо периодически определять уровень холестерина в крови. При одновременном применении с препаратом Трактен-Н может потребоваться коррекция дозы аторвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению аторвастатина).
Аторвастатин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Аторвастатин/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Правастатин/эфавиренз (40 мг 1 р./сут./600 мг 1р./сут.)	Правастатин: AUC: ↓40% (↓26-↓57) C_{max}: ↓18% (↓59-↑12)	Необходимо периодически определять уровень холестерина в крови. При одновременном применении с препаратом Трактен-Н может потребоваться коррекция дозы правастатина (см. инструкцию по медицинскому применению правастатина).
Правастатин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Правастатин/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Симвастатин/эфавиренз	Симвастатин:	

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм	Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])
(40 мг 1 р./сут. /600 мг 1р./сут.)	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) (CYP3A4 индукция) При одновременном применении с аторвастатином, правастатином или симвастатином значения AUC и C_{max} эфавиренза не изменяются.	Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы симвастатина при одновременном применении с препаратом Трактен-Н (см. инструкцию по медицинскому применению симвастатина).
Симвастатин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Симвастатин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.	
Розувастатин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Розувастатин выводится в основном в неизмененном виде через ЖКТ, поэтому взаимодействие с эфавирензом не ожидается.	Препарат Трактен-Н и розувастатин могут применяться одновременно без коррекции доз.
Розувастатин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Розувастатин/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Гормональные контрацептивы		
Для перорального применения: Этинилэстрадиол+норгестимат/эфавиренз (0,035 мг+0,25 мг 1р./сут./600 мг 1р./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/тенофовир (-/300 мг 1р./сут.)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}:↔	
Норгестимат/этинилэстрадиол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Инъекции:	В исследовании лекарственных взаимодействий длительностью 3	Поскольку имеется лишь ограниченная информация в

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм	Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])
Депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)/эфавиренз (150 мг ДМПА в/м однократно)	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.	дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
ДМПА/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
ДМПА/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Имплантируемые средства: Этоногестрел/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. 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/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Этоногестрел/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
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 Трактен-Н рекомендуется тщательный мониторинг концентрации иммунодепрессанта в плазме в течение не менее 2 недель (до установления стабильной концентрации).
Такролимус/эмтрицитабин/тенофовир (0,1 мг/кг 1 р./сут./200 мг/300 мг 1 р./сут.)	Такролимус: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}:↔	
Опиоиды		
Метадон/эфавиренз (35-100 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Метадон: AUC: ↓52% (↓33-↓66) C_{max}: ↓45% (↓25-↓59)	Пациенты, одновременно получающие метадон и препарат Трактен-Н, должны находиться

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Влияние на концентрации препаратов в плазме, среднее измерение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм	Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трактен-Н (эфавирензом 600 мг, эмтрицитабином 200 мг, тенофовиром 300 мг[1])
	(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%.	под наблюдением для своевременного выявления симптомов отмены. При необходимости дозу метадона следует увеличить, чтобы уменьшить выраженность симптомов.
Метадон/тенофовир (40-110 мг 1 р./сут./300 мг 1 р./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 Трактен-Н.
Бупренорфин/налоксон/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Бупренорфин/налоксон/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	

[1] Здесь и далее по тексту таблицы дозировка 300 мг приводится для тенофовира дизопроксил фумарата, что соответствует 245 мг тенофовира.

Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эфавирензом, азитромицином, цетиризином, фосампренавиром/ритонавиром, лоразепамом, нелфинавиром, 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 тенофовиром, эмтрицитабином, нелфинавиром или рибавирином.

Особые указания

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Поскольку препарат Трактен-Н является набором, содержащим в одном блистере таблетки с фиксированными дозами действующих веществ, его не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими те же активные компоненты, эмтрицитабин или тенофовир. Препарат Трактен-Н не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими эфавиренз, кроме тех случаев, когда требуется коррекция дозы, например, с рифампицином (см. «Способ применения и дозы»).

Поскольку эмтрицитабин является аналогом цитидина, препарат Трактен-Н не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими, как ламивудин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Препарат Трактен-Н не следует принимать одновременно с адефовира дипивоксилом.

Одновременный прием препарата Трактен-Н и диданозина не рекомендуется, так как экспозиция диданозина в плазме существенно увеличивается при сопутствующем приеме тенофовира, что может привести к увеличению частоты побочных эффектов диданозина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Есть сообщения о редких случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда – со смертельным исходом.

Нет данных о безопасности и эффективности применения препарата Трактен-Н в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

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

Переход с режима, основанного на антиретровирусных препаратах – ингибиторах протеазы

У пациентов, соблюдающих режим АРТ с применением ингибиторов протеазы, переход на прием препарата Трактен-Н 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 таковых препаратов класса ингибиторов протеазы.

Оппортунистические инфекции

Пациенты, получающие препарат Трактен-Н, 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 устойчивости 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 Трактен-Н одновременно с пищей может увеличить экспозицию эфавиренза (см. раздел «Фармакологические свойства») и привести к увеличению частоты побочных эффектов (см. раздел «Побочные эффекты»). Рекомендуется применять препарат Трактен-Н до еды, предпочтительно на ночь.

Заболевания печени

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

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 Трактен-Н для лечения хронического гепатита В не изучали. В фармакодинамических исследованиях установлена противовирусная активность эмтрицитабина и тенофовира 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 Трактен-Н 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 препарата Трактен-Н. 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 комбинации тенофовир+эмтрицитабин+эфавиренз 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 Трактен-Н 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 так же наблюдалось в клинических исследованиях эмтрицитабина и тенофовира. 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 Трактен-Н всем пациентам, имеющим судороги в анамнезе.

Нарушения функции почек

Применение препарата Трактен-Н не рекомендуется у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина менее 50 мл/мин).

Пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести требуется коррекция доз эмтрицитабина и тенофовира, которая не может быть достигнута при применении препарата Трактен-Н, содержащего в одном блистере таблетки с фиксированными дозами действующих веществ (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). Применение препарата Трактен-Н следует избегать при одновременном или недавнем применении нефротоксических препаратов. В тех случаях, когда одновременного применения препарата Трактен-Н 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 тенофовир. При одновременном применении с НПВП необходим контроль функции почек.

При применении в клинической практике тенофовира сообщали о развитии почечной недостаточности, нарушении функции почек, повышении креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии, включая синдром Фанкони (см. раздел «Побочные эффекты»). Рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина у всех пациентов до начала лечения препаратом Трактен-Н, 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 – ниже 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»). Лечение препаратом Трактен- Н должно быть приостановлено у пациентов с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин или концентрацией фосфата в сыворотке крови ниже 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Рассмотреть необходимость перерыва в лечении препаратом Трактен-Н следует при прогрессирующем снижении функции почек без очевидной причины.

Влияние на функцию костной ткани

При проведении клинического исследования тенофовира 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.

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 Трактен-Н. Сыпь, обусловленная гиперчувствительностью к эфавирензу, 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 Трактен-Н нужно отменить. Опыт применения эфавиренза у пациентов, которым отменили антиретровирусные препараты класса ННИОТ, ограничен. Препарат Трактен-Н не рекомендуется тем пациентам, у которых ранее развивались опасные для жизни кожные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона) при приеме других ННИОТ.

Липодистрофия

Отмечена связь между комбинированной АРТ и перераспределением подкожно-жировой клетчатки (липодистрофией) у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Отдаленные последствия данных эффектов не установлены. Механизм развития в настоящее время не полностью установлен. Предполагается взаимосвязь между висцеральным липоматозом и применением препаратов класса ингибиторов протеаз, а также между липоатрофией и приемом НИОТ. Повышенный риск липодистрофии может быть связан с индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст, связь с приемом препарата, в том числе, большая длительность АРТ и связанные с ней метаболические нарушения. Клиническая оценка включает выявление признаков перераспределения жировой ткани. В период лечения необходимо контролировать концентрацию липидов и глюкозы крови натощак. Нарушения липидного обмена должны корректироваться в соответствии с клиническими показаниями (см. раздел «Побочное действие»).

Митохондриальные нарушения

Нуклеозидные и ненуклеозидные аналоги продемонстрировали способность вызывать *in vitro* и *in vivo* митохондриальные нарушения различной степени. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-негативных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов. Среди основных зарегистрированных побочных реакций отмечаются гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти изменения часто имеют переходящий характер. Были зарегистрированы некоторые отдаленные неврологические нарушения (гипертония, судороги, поведенческие нарушения). В настоящее время неизвестно, являются ли неврологические нарушения преходящими или постоянными. Все дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию нуклеозидных или нуклеотидных аналогов, даже ВИЧ-негативные новорождённые, должны находится под тщательным клинико-лабораторным наблюдением и, в случае проявления соответствующих признаков или симптомов, пройти тщательное обследование на предмет возможного наличия митохондриальных изменений. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации, согласно которым ВИЧ-положительным беременным женщинам необходимо проведение АРТ 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 диффузный токсический зоб. 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

Перед началом лечения препаратом Трактен-Н женщины, способные к деторождению, должны пройти тест на отсутствие беременности.

Контрацепция у женщин и мужчин

В период применения препарата Трактен-Н необходимо использовать надежные методы барьерной контрацепции в сочетании с другими методами (например, гормональными контрацептивами). Поскольку эфавиренз имеет длительный период полувыведения, также необходимо использовать надежные методы контрацепции на протяжении 12 недель после прекращения лечения препаратом Трактен-Н.

Пациенты пожилого возраста

Препарат Трактен-Н не изучали в исследованиях у пациентов старше 65 лет. Применять препарат Трактен-Н у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью, поскольку в данной группе пациентов высока вероятность почечной и печеночной недостаточности.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Трактен-Н у детей до 18 лет не установлена.

Пациенты, начинающие АРТ и пациенты с длительным опытом лечения

В настоящее время отсутствуют данные о применении препарата Трактен-Н у пациентов без опыта терапии, а также у пациентов с длительным опытом АРТ.

Не рекомендуется применение препарата Трактен-Н у пациентов с вирусологической неудачей на фоне любой проведенной АРТ.

Пациенты с ВИЧ-1, имеющим мутации резистентности

Не рекомендуется применение препарата Трактен-Н 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 Трактен-Н.

Вспомогательные вещества

В одной таблетке Эмтрицитабина содержится 1,05 мг натрия, в одной таблетке Тенофовира содержится 4,82 мг натрия, в одной таблетке Эфавиренза содержится 1,67 мг натрия, эти сведения следует учитывать у пациентов, которым требуется контроль содержания натрия в пище.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния на способность управления автомобилем и работы с 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 автомобилем и использование механизмов.

Форма выпуска

Набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 300 мг + 200 мг + 600 мг [набор].

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 1 таблетке эмтрицитабина, тенофовира и эфавиренза в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 10 или 30 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Эмтрицитабин: 2 года;

Тенофовир: 2 года;

Эфавиренз: 2 года.

Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

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

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

Фасовщик/упаковщик

ООО «Фармасинтез-Тюмень», 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2, Тел.: (3452) 69-45-10.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Фармасинтез», Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

тел.: 8 (3952) 55-03-55, факс: 8 (3952) 55-03-25.

Вице-президент по качеству
и регуляторным вопросам Н.Ю. Малых