ЛП-N=(000501)-(РГ-RU) от 13.01.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тенрилтаб, 25мг+300мг+200мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: Рилпивирин+Тенофовир+Эмтрицитабин

Каждая таблетка содержит 25 мг рилпивирина (в виде гидрохлорида), 300 мг тенофовира (в виде дизопроксила фумарата), 200 мг эмтрицитабина

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита 1 типа (ВИЧ-1) у взрослых пациентов и у детей в возрасте от 12 до 18 лет, имеющих показатели РНК ВИЧ-1 в пределах не более 100 000 копий/мл и не имеющих известных мутаций, связанных с резистентностью к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, тенофовиру или эмтрицитабину.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт терапии ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Взрослые

Препарат Тенрилтаб применяется только перорально, по одной таблетке один раз в день вместе с пищей. В случае если требуется отмена или изменение дозы одного из компонентов рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина, следует применять другие имеющиеся на рынке отдельные лекарственные формы эмтрицитабина, рилпивирина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

гидрохлорида и тенофовира дизопроксила фумарата (см. инструкции по применению этих препаратов).

Пропуск приема препарата

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 часов, пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей и возобновить обычный режим дозирования препарата. Если опоздание в приеме препарата составило более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует; следующая таблетка принимается в обычное время.

Если у пациента возникла рвота в течение 4 часов после приема рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина, вместе с пищей должна быть принята еще одна таблетка. Если у пациента возникла рвота более чем через 4 часа после приема рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин, нет необходимости в приеме еще одной таблетки до времени получения следующей плановой дозы препарата.

Коррекция дозы

В случае необходимости совместного применения рилпивирина+тенофовира+ эмтрицитабина и рифабутина рекомендуется дополнительно принимать 25 мг рилпивирина в сутки в течение всего периода совместного применения с рифабутином.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Применение рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина не изучалось у пациентов старше 65 лет. Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин должен применяться с осторожностью у пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение рилпивирином+тенофовиром+эмтрицитабином вызывало небольшое повышение средней концентрации креатинина в крови на ранних этапах терапии. Данный параметр оставался стабильным с течением времени и не считается клинически значимым.

Ограниченные данные клинических исследований подтверждают режим дозирования комбинации рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина один раз в день у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50 – 80 мл/мин). Однако у пациентов с недостаточностью функции почек легкой степени не проводилось оценки безопасности отдельных компонентов препарата (эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата). Поэтому рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин должен использоваться у пациентов с недостаточностью функции почек легкой степени только в том случае, если потенциальная польза от лечения превосходит возможный риск.

Препарат Тенрилтаб не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин), поскольку таким

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пациентам необходима коррекция интервала дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата, что невозможно осуществить при использовании комбинированного препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

Имеется ограниченная информация относительно использования рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени не требуется коррекция дозы рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина. Тем не менее, комбинированный препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней степени.

Применение рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина не изучалось у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью). Поэтому его применение у этой группы пациентов противопоказано.

В случае отмены препарата у пациентов с ВИЧ-инфекцией и с сопутствующим гепатитом В, состояние пациентов должно тщательно контролироваться на предмет выявления признаков обострения гепатита.

Дети

Дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела не менее 35 кг

Режим дозирования у детей от 12 до 18 лет, с массой тела не менее 35 кг соответствует режиму дозирования у взрослых.

Дети в возрасте до 12 и с массой тела менее 35 кг

Безопасность и эффективность применения рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина у детей в возрасте менее 12 лет и у детей с массой тела менее 35 кг не установлены.

Способ применения

Внутрь, вместе с пищей. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать, поскольку это может повлиять на всасывание препарата.

4.3. Противопоказания

1. Гиперчувствительность к рилпивирину, тенофовиру, эмтрицитабину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
2. Детский возраст до 12 лет;
3. Нарушение функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4. Препарат Тенрилтаб не следует применять одновременно со следующими препаратами, которые могут привести к значительному снижению концентрации рилпивирина в плазме (вследствие индукции фермента CYP3A или повышения pH желудочного сока), что может привести к потере терапевтического эффекта препарата Тенрилтаб:
    - Противосудорожные средства – карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
    - Противотуберкулезные средства – рифампицин, рифапентин;
    - Ингибиторы протонной помпы – такие как омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол;
    - Глюкокортикостероидные препараты системного действия – дексаметазон (при приеме более чем одной дозы препарата);
    - Препараты на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*);

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты должны быть предупреждены, что современные антиретровирусные препараты не излечивают от ВИЧ-инфекции, а также нельзя предупредить заражение ВИЧ-инфекцией через кровь или посредством полового контакта. Следует принимать необходимые меры предосторожности для предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией.

Вирусологическая неэффективность терапии и развитие резистентности

Препарат Тенрилтаб не оценивался у пациентов, имевших в анамнезе вирусологическую неэффективность при терапии каким-либо антиретровирусным средством. Нет достаточных данных, обосновывающих использование препарата Тенрилтаб у пациентов с предыдущей неэффективностью препаратов класса ННИОТ. Перед началом терапии препаратом Тенрилтаб следует провести тест на резистентность и/или оценить исторические данные по резистентности.

У участников двух исследований фазы III, получавших эмтрицитабин+тенофовира дизопроксил в комбинации с рилпивирином с РНК ВИЧ-1 свыше 100 000 копий/мл в течение 96 недель на момент начала терапии чаще отмечалось отсутствие вирусологического ответа (в 17,6 % случаев при использовании рилпивирина и в 7,6 % случаев при использовании эфавиренза), по сравнению с пациентами, у которых на момент начала терапии показатели РНК ВИЧ-1 были не более 100 000 копий/мл (в 5,9% случаев при использовании рилпивирина и в 2,4% случаев при использовании эфавиренза).

Отсутствие вирусологического ответа наблюдалось у пациентов, принимавших эмтрицитабин+тенофовира дизопроксил в комбинации с рилпивирином на 48 и 96 неделе в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

9,5% и 11,5% случаев, соответственно, и в 4,2 % и 5,1 % случаев при использовании комбинации эмтрицитабин+тенофовира дизопроксил с эфавирензом. Разница в количестве новых случаев отсутствия вирусологического ответа при анализе с 48 по 96 неделю между группами, получавшими рилпивирин или эфавиренз была статистически незначимой.

Наблюдаемая вирусологическая неэффективность у пациентов с показателями РНК ВИЧ-1 свыше 100000 копий/мл на момент начала терапии при лечении комбинацией эмтрицитабин+тенофовира дизопроксил и рилпивирин приводила к более высокой частоте формирования резистентности к препаратам класса ННИОТ. У пациентов с наблюдаемой вирусологической неудачей терапии рилпивирином, чаще развивалась резистентность к ламивудину/эмтрицитабину, по сравнению с пациентами с наблюдаемой вирусологической неэффективностью, получавшими препарат эфавиренз.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Назначение рилпивирина в сверхтерапевтических дозах (75 мг и 300 мг один раз в день), сопровождается удлинением интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ).

Использование рекомендованной дозы рилпивирина 25 мг один раз в день не сопровождается клинически значимым влиянием на длину интервала QTc. Препарат Тенрилтаб должен использоваться с осторожностью при совместном применении с препаратами, известными своей способностью вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Совместное назначение с другими лекарственными препаратами

Препарат Тенрилтаб не должен назначаться совместно с другими лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил или другие аналоги цитидина, например, ламивудин. Препарат Тенрилтаб не следует применять одновременно с адефовира дипивоксилом. Препарат Тенрилтаб не следует применять совместно с рилпивирина гидрохлоридом, за исключением тех случаев, когда необходима коррекция дозы (например, при совместном приеме с рифабутином).

Совместное назначение препарата Тенрилтаб и диданозина

Совместное назначение этих препаратов не рекомендуется, поскольку системное воздействие диданозина значимо повышается после совместного применения с тенофовира дизопроксилом, что может повысить риск развития побочных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактат-ацидоза, иногда с летальным исходом.

Нарушение функции почек

Препарат Тенрилтаб не рекомендуется назначать пациентам с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин). Данным пациентам

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

требуется корректировка интервала режима дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила, что не может быть осуществлено при использовании комбинированного препарата. Препарат Тенрилтаб не должен приниматься совместно с нефротоксичными лекарственными средствами, или вскоре после их отмены. В случае, если совместного назначения препарата Тенрилтаб и нефротоксичных лекарственных средств нельзя избежать, следует еженедельно контролировать функцию почек.

У пациентов с риском развития нарушения функции почек сообщалось о случаях острой почечной недостаточности при использовании тенофовира дизопроксила совместно с высокими дозами или несколькими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС). В случае, если препарат Тенрилтаб используется совместно с НПВС, требуется тщательный мониторинг функции почек.

При использовании в клинической практике тенофовира дизопроксила сообщалось о нарушении функции почек, почечной недостаточности, повышении концентрации креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони).

Рекомендуется оценивать клиренс креатинина у всех пациентов до начала лечения препаратом Тенрилтаб, а также оценивать функцию почек (клиренс креатинина и концентрацию фосфатов в плазме) через 2-4 недели и через 3 месяца после начала применения препарата, а затем каждые 3-6 месяцев у пациентов без факторов риска развития нарушения функции почек. У пациентов с риском развития нарушения функции почек следует чаще контролировать функцию почек.

Если у какого-либо пациента, получающего препарат Тенрилтаб, концентрация фосфатов в сыворотке составляет < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или клиренс креатинина снижен до < 50 мл/мин, функция почек должна оцениваться повторно в течение одной недели, включая определение концентраций глюкозы и калия в крови и глюкозы в моче. Поскольку препарат Тенрилтаб является комбинированным лекарственным средством, и интервалы дозирования его отдельных компонентов не могут быть изменены, лечение препаратом Тенрилтаб следует прекращать у пациентов с подтвержденным снижением клиренса креатинина до <50 мл/мин или снижением концентрации фосфатов в сыворотке <1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л).

Также следует рассмотреть прекращение терапии препаратом Тенрилтаб в случае прогрессирующего снижения функции почек, если не выявлено другой причины. Если показана отмена одного из компонентов препарата Тенрилтаб или необходима коррекция дозы, можно использовать имеющиеся на рынке отдельные лекарственные формы эмтрицитабина, рилпивирина гидрохлорида и тенофовира дизопроксила.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Влияние на костную ткань

В двух исследованиях фазы III с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) исследовался эффект рнлпивнрина по сравнению с контрольной группой, в целом и по фоновому режиму, на изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и содержание минералов в костной ткани (СМКТ) на 48 и 96 неделях терапии. С помощью ДРА было выявлено небольшое, но статистически значимое снижение МПКТ и СМКТ па 48 и 96 неделях, как в группе рилппивирина, так и о контрольной группе, по сравнению с исходным значением. Изменение уровня МПКТ и СМКТ по сравнению с исходным уровнем оказалось одинаковым для группы рилпивирина и контрольной группы как в обшей популяции, так и у пациентов, принимавших комбинации, включавшие тенофовира дизопроксил фурамат.

В контролируемом 144-недельном клиническом исследовании сравнения тенофовира дизопроксила со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавирензом у пациентов, ранее не принимавших антиретровирусную терапию, в обеих группах наблюдалось небольшое снижение МПКТ в бедренной кости и костях позвоночника. Снижение МПКТ в позвоночнике и изменение уровня биомаркеров костной ткани на 144 неделе в сравнении с исходным значением было значительно выше у пациентов, получавших лечение тенофовира дизопроксилом. Снижение МПКТ в бедренной кости в этой группе было значительно выше до 96 недели, однако не отмечалось повышения риска переломов или признаков клинически значимых костных нарушений после 144 недели.

В других исследованиях (проспективных с использованием метода поперечных срезов), наибольшее снижение МПКТ наблюдалось у пациентов, получавших тенофовира дизопроксил как часть терапии, содержащей усиленный ингибитор протеазы. У пациентов с остеопорозом следует рассмотреть альтернативные режимы терапии в связи с высоким риском переломов.

Костные нарушения (иногда способствующие развитию переломов) могут быть связаны с проксимальной почечной тубулопатией. При подозрении на наличие костных нарушений следует обратиться за соответствующей консультацией к врачу-специалисту.

Пациенты с ВИЧ и сопутствуюшей инфекцией, вызванной вирусом гепатита В или С

У пациентов с хроническим гепатитом В или С, получающих антиретровирусную терапию, отмечается повышенный риск развития тяжелых и потенциально смертельных нежелательных реакций, связанных с нарушением функции печени.

Для выбора оптимального метода лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующим гепатитом В, врачи должны обращаться к современным руководствам по лечению ВИЧ-инфекции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При одновременном назначении препаратов для лечения гепатита В или С см. также инструкции по применению этих препаратов.

Безопасность и эффективность препарата Тенрилтаб при лечении хронического гепатита В не оценивалась. Эмтрицитабин н тенофовир по отдельности и в комбинации демонстрировали активность в отношении вируса гепатита В в фармакодинамических исследованиях.

При отмене препарата Тенрилтаб у пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующим гепатитом В может возникнуть тяжелое обострение гепатита. Клинические и лабораторные показатели пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующим гепатитом В, у которых был отменен препарат Тенрилтаб, следует тщательно контролировать как минимум в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. В подобных случаях может быть обосновано возобновление лечения гепатита В. У пациентов с тяжелым заболеванием печени или циррозом не рекомендуется прекращать терапию, поскольку обострение гепатита после отмены препарата может привести к декомпенсации.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата Тенрилтаб у пациентов со значимыми фоновыми заболеваниями печени не оценивались. У пациентов с недостаточностью функции печени фармакокинетика эмтрицитабнна не изучалась. Эмтрицитабин не подвергается существенному метаболизму ферментами печени, поэтому наличие недостаточности функции печени не должно существенно влиять на активность препарата. Пациентам с недостаточностью функции печени легкой или средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекция дозы рилпивирина гидрохлорида. Применение рилпивирина гидрохлорида не изучалось у пациентов с тяжелой недостаточностью функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью). Изучение фармакокинетики тенофовира у пациентов с недостаточностью функции печени показало, что коррекция дозы у таких пациентов не требуется.

Маловероятно, что пациентам с недостаточностью функции печени легкой и средней степени можем потребоваться коррекция дозы препарата Тенрилтаб. Препарат Тенрилтаб должен использоваться с осторожностью у пациентов с недостаточностью функции печени средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан для назначения больным с недостаточностью функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью). У пациентов с нарушением функции печени в анамнезе, включая хронический активный гепатит, также отмечается повышенная частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Эти больные должны находиться под тщательным наблюдением в соответствии со стандартной практикой. Если у таких

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пациентов имеются признаки ухудшения заболевания печени, следует рассмотреть вопрос о приостановлении или отмене лечения.

Серьезные кожные реакции

В пострегистрациронном периоде применения препарата Тенрилтаб сообщалось о случаях возникновения серьезных кожных реакций с системными симптомами, такими как сыпь в сочетании с лихорадкой, буллезное поражение, конъюнктивит, ангионевротический отек, повышение уровня ферментов печени и/или эозинофилия. Эти симптомы прекращались после отмены препарата Тенрилтаб. В случае появления серьезных реакций со стороны кожи или слизистых оболочек, следует немедленно отменить препарат Тенрилтаб и начать соответствующую терапию.

Вес и метаболические параметры

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, может наблюдаться увеличение массы тела, а также повышение уровня липидов и глюкозы крови. Такие изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях было доказано, что повышение уровня липидов крови связано с последствиями лечения, однако, не было доказано, что увеличение массы тела как-то связано с проведением антиретровирусной терапии. Для мониторинга уровня липидов и глюкозы крови необходимо следовать соответствующим рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией. Нарушения липидного обмена необходимо лечить соответствующими препаратами.

Митохондриальные нарушения при использовании *in utero*

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны влиять на функцию митохондрий в различной степени. Эго наиболее характерно для ставудина, диданозина и зидовудина. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушении у ВИЧ-негативных новорожденных, подвергшихся воздействию аналогов нуклеозидов *in utero* и/или постнатально, преимущественно это наблюдалось при использовании схем, содержащих зидовудин. Среди основных зарегистрированных побочных реакций отмечаются гематологическне нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти изменения часто имеют преходящий характер, были зарегистрированы некоторые отдаленные неврологические нарушения (гипертония, судороги, поведенческие нарушения). В настоящее время неизвестно, являются ли эти неврологические нарушения преходящими иди постоянными. Эти данные должны приниматься во внимание у всех детей, подвергшихся воздействию аналогов нуклеозидов или нуклеотидов *in utero* в случае проявления серьезных клинических нарушений неизвестной этиологии, особенно неврологических нарушений. Эти данные не влияют на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

актуальные национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

С началом антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиться воспалительный ответ на наличие бессимптомных оппортунистических инфекций в виде появления или обострения симптомов заболевания, ранее протекавшего бессимптомно. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала течения. Примерами могут служить цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистную пневмонию. Следует оценить любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, своевременно назначить лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также отмечались при возникновении воспалительного синдрома восстановления иммунитета. Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.

Остеонекроз

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

Пожилые пациенты

Препарат Тенрилтаб не изучался у пациентов старше 65 лег. У пожилых пациентов отмечается большая вероятность наличия сниженной функции почек, поэтому препарат должен назначаться с осторожностью в этой группе пациентов.

Беременность

При приеме 25 мг рилпивирина 1 раз в сутки во время беременности наблюдалось снижение концентрации рилпивирина в плазме. В исследованиях фазы III снижение концентрации рилпивирина, схожее с таковым во время беременности, сопровождалось повышением риска вирусологической неудачи, в связи с чем следует вести тщательный мониторинг вирусной нагрузки. Может быть рассмотрен переход на другую схему антиретровирусной терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Поскольку в препарате Тенрилтаб содержится эмтрицитабин, рилпивирина гидрохлорид и тенофовира дизопроксила фумарат, все случаи лекарственного взаимодействия, выявленные для этих активными веществами или их комбинаций, могут возникать при применении препарата Тенрилтаб. Исследования лекарственного взаимодействия с этими препаратами проводились только у взрослых пациентов.

Рилпивирин метаболизируется, главным образом, с помощью изофермента Р450 (CYP3A). Поэтому лекарственные препараты, индуцирующие или ингибирующие активность изофермента CYP3A, могут влиять на клиренс рилпивирина.

Препараты, противопоказанные для совместного применения

Наблюдалось снижение концентрации рилпивирина в плазме при одновременном применении препарата Тенрилтаб и лекарственных веществ, индуцирующих активность изоферментов CYP3A, что может приводить к снижению терапевтического эффекта препарата Тенрилтаб.

Наблюдалось снижение концентрации рилпивирина в плазме при одновременном применении препарата Тенрилтаб с ингибиторами протонной помпы (из-за повышения pH в желудке), что может приводить к снижению терапевтического эффекта препарата Тенрилтаб.

Препараты, совместное применение с которыми не рекомендуется

Не рекомендуется совместное применение препарата Тенрилтаб с препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил или тенофовира алафенамид. Не следует применять препарат Тенрилтаб совместно с рилпивирина гидрохлоридом, за исключением тех случаев, когда необходима коррекция дозы (например, при совместном приеме с рифабутином).

Препарат Тенрилтаб не следует применять одновременно с другими аналогами цитидина, например, с ламивудином. Препарат Тенрилтаб не следует назначать одновременно с адефовиром дипивоксилом.

Диданозин: одновременный прием препарата Тенрилтаб и диданозина не рекомендуется.

Лекарственные вещества, которые выводятся почками: поскольку эмтрицитабин и тенофовир в основном выводятся почками, совместное применение препарата Тенрилтаб с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

лекарственными веществами, снижающими функцию почек или конкурирующими за активную канальцевую секрецию (например, цидофовир), может повысить концентрацию в сыворотке эмтрицитабина, тенофовира и/или совместно назначаемых препаратов.

Препарат Тенрилтаб не должен применяться одновременно с нефротоксичными лекарственными средствами, или вскоре после их отмены. К таким препаратам, наряду с другими, относятся аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2 (также называемый алдеслейкин).

Другие ННИОТ: не рекомендуется совместное применение препарата Тенрилтаб с другими ННИОТ.

Препараты, рекомендуемые для совместного применения с осторожностью

Ингибиторы изоферментов цитохрома Р450: при совместном применении препарата Тенрилтаб с лекарственными средствами, ингибирующими активность изофермента CYP3A, отмечалось повышение концентрации рилпивирина в плазме.

Препараты, удлиняющие интервал QT: препарат Тенрилтаб должен использоваться с осторожностью при совместном применении с лекарствами, известными своей способностью вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт». Имеется ограниченная информация относительно возможности фармакодинамического взаимодействия между рилпивирином и лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc на электрокардиограмме. В исследовании на здоровых добровольцах применение сверх терапевтических доз рилпивирина (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день) сопровождалось удлинением интервала QTc на ЭКГ.

Субстраты Р-гликопротеина: рилпивирин ингибирует активность Р-гликопротеина *in vitro*. В клиническом исследовании рилпивирин не оказывал значимого влияния на фармакокинетику дигоксина. Однако нельзя полностью исключать возможность повышения концентрации препаратов, транспортируемых Р-гликопротеином, которые более чувствительны к ингибированию Р-гликопротеина в кишечнике, например, дабигатрана.

Рилпивирин ингибирует активность транспортера MATE-2K *in vitro*. Клиническая значимость данного эффекта неизвестна.

Другие виды взаимодействия

Взаимодействия между компонентами препарата Тенрилтаб и совместно применяемыми лекарственными препаратами описываются ниже в Таблице ниже (повышение концентрации препарата показано стрелкой «↑», снижение – «↓» и отсутствие изменения – «↔».

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лекарственные препараты	**Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C_{max}, минимальная концентрация в плазме (C_{min}) других препаратов**	**Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами**
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Антиретровирусные средства		
Нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ/Н(т)ИОТ).		
Диданозин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременный прием комбинации рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин и диданозина не рекомендуется.
Диданозин (400 мг один раз в день)/Рилпивирин[1]	Диданозин: AUC: ↑ 12% C_{min}: не применимо C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Диданозин/ Тенофовира дизопроксил	Одновременный прием тенофовира дизопроксила и диданозина приводит к 40-60% увеличению системного воздействия диданозина, что может привести к повышению риска нежелательных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактат-ацидоза, иногда с летальным исходом. Совместное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина в дозе 400 мг в день связано со значимым снижением количества CD4 клеток, возможно вследствие внутриклеточного взаимодействия, повышающего концентрацию фосфорилированного (активного) диданозина. Совместное назначение сниженной дозы диданозина 250 мг с тенофовира дизопроксилом сопровождалось сообщениями о высокой частоте вирусологической	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	неэффективности при использовании нескольких изучаемых комбинированных лекарственных форм для лечения ВИЧ-1-инфекции.	
Ингибиторы протеазы (ИП) – усиленные низкой дозой ритонавира		
Атазанавир/ Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременный прием комбинации рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин с усиленными ритонавиром ИП вызывает повышение концентрации рилпивирина в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A). Коррекция дозы не требуется.
Атазанавир/ Ритонавир/ рилпивирин	Взаимодействие не изучалось.	
Атазанавир (300 мг 1 раз в день)/ Ритонавир (100 мг 1 раз в день)/ Тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз в день)	Атазанавир AUC: ↓ 25% C_{max}: ↓ 28% C_{min}: ↓ 26% Тенофовир: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	
Дарунавир/Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир (800 мг 1 раз в день)/ Ритонавир (100 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин [1]	Дарунавир: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 130% C_{min}: ↑ 178% C_{max}: ↑ 79%	
Дарунавир (300 мг 1 раз в день)/ Ритонавир (100 мг 1 раз в день)/ Тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз в день)	Дарунавир: AUC: ↔ C_{min}:↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C_{min}:↑ 37%	
Лопинавир/ритонавир /эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Лопинавир (400 мг 2 раза в день) / ритонавир (100 мг 2 раза в день) /рилпивирин[1] (мягкие капсулы)	Лопинавир: AUC: ↔ C_{min}:↓ 11% C_{max}: ↔	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Рилпивирин: AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29%	
Лопинавир (400 мг 2 раза в день) /ритонавир (100 мг 2 раза в день) /тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз в день)	Лопинавир/ритонавир AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max} ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32% C_{max} ↔ C_{min}: ↑ 51%	
Антагонисты рецептора CCR5		
Маравирок/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия. Коррекция дозы не требуется.
Маравирок/ Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось	
Маравирок (300 мг 2 раза в день)/ Тенофовира дизопроксил (245 мг один раз в день)	AUC: ↔ C_{max} ↔ Концентрация тенофовира не измерялась, взаимодействия не ожидается	
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия. Коррекция дозы не требуется.
Ралтегравир/ Рилпивирин	Ралтегравир: AUC: ↑ 9% C_{min}: ↑ 27% C_{max}: ↑ 10% Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Ралтегравир (400 мг два раза в день)/ Тенофовир дизопроксил	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C_{12h} ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (механизм взаимодействия неизвестен) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C_{12h} ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Другие противовирусные препараты		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг 1 раз в день)/Эмтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/25 мг/245 мг 1 раз в день)	Ледипасвир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↔ $C_{max:}$ ↔ GS-331007[4]: AUC: ↔ $C_{max:}$ ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ $C_{max:}$ ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% $C_{max:}$ ↔ C_{min}: ↑ 91%	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение концентрации тенофовира может увеличить вероятность развития побочных эффектов, связанных с применением тенофовира диропроксила, включая нарушение функции почек. Следует тщательно наблюдать за функцией почек.
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг 1 раз в день)/Эмтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/25 мг/245 мг 1 раз в день)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[4]: AUC: ↔ $C_{max:}$ ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ $C_{max:}$ ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ $C_{max:}$ ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ $C_{max:}$ ↔ C_{min}: ↔	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение концентрации тенофовира может увеличить вероятность развития побочных эффектов, связанных с применением тенофовира диропроксила, включая нарушение функции почек. Следует тщательно наблюдать за функцией почек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	Тенофовир: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	
Софосбувир/ Велпатасвир/Воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг+ 100 мг 1 раз в день)[5]/Рилпивирин/Эмтрицитабин (25 мг/200 мг 1 раз в день)[6]	Взаимодействие с комбинацией рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не изучалось *Ожидается:* Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[4]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Воксилапревир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ C_{max}: ↑ C_{min}: ↑	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение концентрации тенофовира может увеличить вероятность развития побочных эффектов, связанных с применением тенофовира дизопроксила, включая нарушение функции почек. Следует тщательно наблюдать за функцией почек.
Софосбувир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	Коррекция дозы не требуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Софосбувир (400 мг 1 раз в день/ Рилпивирин (25 мг 1 раз в день)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 21% GS-331007[4]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Коррекция дозы не требуется
Софосбувир/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось	
Рибавирин/Тенофовира дизопроксил	Рибавирин: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: не рассчитано	Коррекция дозы не требуется
Симепревир (150 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин (25 мг 1 раз в день)	Симепревир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 10 % C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 25 %	Коррекция дозы не требуется.
Симепревир (150 мг 1 раз в день)/ Тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз в день)	Симепревир: AUC: ↓ 14% C_{max}: ↓ 15% C_{min}: ↓ 7% Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 19% C_{min}: ↑ 24%	
ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фамцикловир/ Эмтрицитабин	Фамцикловир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: не рассчитано Эмтрицитабин AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: не рассчитано	Коррекция дозы не требуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кетоконазол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	Совместное использование рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина с азольными противогрибковыми препаратами может вызывать повышение концентрации рилпивирина в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A). При дозе рилпивирина 25 мг коррекция дозы не требуется.
Кетоконазол (400 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин[1] Флуконазол[2] Итраконазол[2] Позаконазол[2] Вориконазол[2]	Кетоконазол: AUC: ↓ 24% C_{min}: ↓ 66% C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 49% C_{min}: ↑ 76% C_{max}: ↑ 30%	
Кетоконазол/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось	
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифабутин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	При совместном применении рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина с рифабутином возможно развитие значимого снижения концентрации рилпивирина в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). В случае необходимости совместного применения рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина и рифабутина рекомендуется дополнительно принимать 25 мг рилпивирина в день в течение всего периода совместного применения с рифабутином.
Рифабутин (300 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин[3]	Рифабутин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-*O*-дезацетил-рифабутин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Рифабутин (300 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин (25 мг 1 раз в день)	Рилпивирин: AUC: ↓ 42% C_{min}: ↓ 48% C_{max}: ↓ 31%	
Рифабутин (300 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин (50 мг 1 раз в день)	Рилпивирин: AUC: ↑ 16% C_{min}: ↔ C_{max}: ↑ 43% (по сравнению с приемом 25 мг рилпивирина 1 раз в день без каких-либо других препаратов)	
Рифабутин/ Тенофовир дизопроксил	Взаимодействие не изучалось	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Рифампицин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться в комбинации с рифампицином, поскольку при сопутствующем применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирина в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности препарата рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина.
Рифампицин (600 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин[1]	Рифампицин: AUC: ↔ C_{min}: не применимо C_{max}: ↔ 25-дезацетил-рифампицин: AUC: ↓ 9% C_{min}: не применимо C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↓ 80% C_{min}: ↓ 89% C_{max}: ↓ 69%	
Рифампицин (600 мг 1 раз в день)/ Тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз в день)	Рифампицин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Рифапентин[2]	Взаимодействие с компонентами рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина не изучалось	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться в комбинации с рифампицином, поскольку при сопутствующем применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирина в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина.
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ		
Кларитромицин Эритромицин	Взаимодействие с каким-либо компонентом рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина не изучалось	Одновременный прием рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина с макролидными антибиотиками может вызвать повышение концентрации рилпивирина в плазме (ингибирование активности изоферментов CYP3A). Если имеется возможность, следует обсудить вопрос об

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		использовании альтернативных препаратов, например, азитромицина.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Карбамазепин Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата не изучалось	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться в комбинации с противосудорожными препаратами, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирина в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина.
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Дексаметазон (системный, за исключением использования однократных доз)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата не изучалось	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться в комбинации с системным дексаметазоном, поскольку при сопутствующем применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирина в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина. Следует обсудить вопрос об использовании альтернативных препаратов, особенно при длительном лечении.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться в комбинации с ингибиторами протонной помпы, поскольку при
Омепразол (20 мг один раз в день)/ Рилпивирин[1]	Омепразол: AUC: ↓ 14%	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лансопразол[2] Рабепразол[2] Пантопразол[2] Эзомепразол [2]	C_{min}: не применимо C_{max}:↓ 14% Рилпивирин: AUC: ↓ 40% C_{min}: ↓ 33% C_{max}:↓ 40%	сопутствующем применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирина в плазме (снижение всасывания, повышение pH желудка). Это может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина.
Омепразол/ Тенофовир дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
АНТАГОНИСТЫ H_2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Фамотидин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин должен использоваться с особой осторожностью в комбинации с антагонистами H_2-рецепторов, поскольку при сопутствующем применении вероятно значительное снижение концентрации рилпивирина в плазме (снижение всасывания, повышение pH желудка). Должны использоваться только те антагонисты H_2-рецепторов, которые можно применять 1 раз в день. Следует строго следить за схемой дозирования антагонистов H_2-рецепторов, которые должны назначаться, как минимум, за 12 часов до или через 4 часа после получения рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина.
Фамотидин (однократная доза 40 мг за 12 часов до приема рилпивирина)/ Рилпивирин[1] Циметидин[2] Низатидин[2] Ранитидин[2]	Рилпивирин: AUC: ↓ 9% C_{min}: не применимо C_{max}: ↔	
Фамотидин (однократная доза 40 мг за 2 часа до приема рилпивирина)/ Рилпивирин[1]	Рилпивирин: AUC: ↓ 76% C_{min}: не применимо C_{max}: ↓ 85%	
Фамотидин (однократная доза 40 мг за 4 часа до приема рилпивирина)/ Рилпивирин[1]	Рилпивирин: AUC: ↑ 13% C_{min}: не применимо C_{max}: ↑ 21%	
Фамотидин/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось.	
АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА		
Антациды (например, гидроксид магния или алюминия, карбонат кальция)	Взаимодействие с каким-либо компонентом рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина не изучалось	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин должен использоваться с осторожностью в комбинации с антацидами, поскольку при сопутствующем назначении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирина в плазме (снижение всасывания, повышение pH желудка).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		Антациды должны назначаться как минимум, за 2 часа до или через 4 часа после приема рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	При одновременном приеме метадона и рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина коррекции дозы не требуется. Однако рекомендуется наблюдать за клиническим состоянием пациента, поскольку некоторым пациентам может потребоваться коррекция поддерживающей дозы метадона.
Метадон (60-100 мг один раз в день, индивидуализированная доза)/ Рилпивирин	R(-) метадон: AUC: ↓ 16% C_{min}: ↓ 22% C_{max}: ↓ 14% Рилпивирин: AUC: ↔ * C_{min}: ↔ * C_{max}: ↔ * *на основании исторического контроля	
Метадон/ Тенофовира дизопроксил	Метадон: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Парацетамол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется
Парацетамол (однократная доза 500 мг)/ Рилпивирин[1]	Парацетамол: AUC: ↔ C_{min}: не применимо C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 26% C_{max}: ↔	
Парацетамол/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Этинилэстрадиол/ Норэтиндрон/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	Коррекции дозы не требуется
Этинилэстрадиол (0,035 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин Норэтиндрон (1 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↑ 17% Норэтиндрон: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ * C_{min}: ↔ * C_{max}: ↔ * *на основании исторического контроля	
Этинилэстрадиол/ Норэтиндрон/ Тенофовир дизопроксил	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Норгестимат/ Этинилэстрадиол/ Тенофовира дизопроксил	Норгестимат: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: не рассчитано Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min}: ↔	Коррекции дозы не требуется
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дигоксин/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	Коррекции дозы не требуется
Дигоксин/Рилпивирин	Дигоксин: AUC: ↔ C_{min}: не применимо C_{max}: ↔	
Дигоксин/Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие с каким-либо компонентом рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина не изучалось	Дабигатран следует с осторожностью назначать вместе с комбинацией рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин, поскольку предполагается повышение концентрации дабигатрана в плазме крови (ингибирование Р-гликопротеина в кишечнике).
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Такролимус/ Тенофовира дизопроксил/ Эмтрицитабин	Такролимус: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: не рассчитано Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: не рассчитано Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: не рассчитано	Коррекция дозы не требуется
ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Метформин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	Коррекции дозы не требуется.
Метформин (однократная доза 850 мг)/Рилпивирин	Метформин: AUC: ↔ C_{min}: не применимо C_{max}:↔	
Метформин/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось	
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный *(Hypericum perforatum)*	Не проводилось исследований взаимодействий ни с одним из активных компонентов рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться одновременно с препаратами, содержащими Зверобой продырявленный, поскольку при сопутствующем назначении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирина в плазме. Это

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина.
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ		
Аторвастатин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Аторвастатин (40 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин[1]	Аторвастатин: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 15% C_{max}: ↑ 35% Рилпивирин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↓ 9%	
Аторвастатин/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось.	
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА (ФДЭ-5)		
Силденафил/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется
Силденафил (однократная доза 50 мг) / Рилпивирин[1] Варденафил[2] Тадалафил[2]	Силденафил: AUC: ↔ C_{min}: Не применимо C_{max}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	
Силденафил/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось	

[1] В исследовании лекарственного взаимодействия использовалась доза, превышавшая рекомендованную для оценки максимального эффекта рилпивирина гидрохлорида на концентрацию совместно назначаемого лекарственного препарата. Указания по дозированию применимы к рекомендованной дозе рилпивирина 25 мг 1 раз в день.

[2] Препараты одного класса, у которых можно прогнозировать похожее лекарственное взаимодействие.

[3] В исследовании лекарственного взаимодействия использовалась доза, превышавшая рекомендованную для оценки максимального эффекта рилпивирина гидрохлорида на концентрацию совместно назначаемого лекарственного препарата.

[4] Преобладающий циркулирующий метаболит софосбувира.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

[5] *Исследование проводилось с добавлением 100 мг воксилапревира, чтобы достичь концентрации воксилапревира, ожидаемой у ВИЧ-инфицированных пациентов.*

[6] *Исследование проводилось с фиксированной комбинацией эмтрицитабин/рилпивирин/тенофовира алафенамид.*

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Применение препарата Тенрилтаб должно сопровождаться использованием эффективной контрацепции.

Беременность

Достаточных и хорошо контролируемых исследований применения рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина или его компонентов у беременных женщин нет. Небольшое количество данных (от 300 до 1000 исходов беременности) демонстрирует отсутствие врожденных пороков развития плода или фетальной/ неонатальной токсичности при применении рилпивирина у беременных женщин. Во время беременности было отмечено снижение концентрации рилпивирина, таким образом, вирусная нагрузка должна контролироваться более тщательно. Большое количество данных у беременных женщин (более 1000 исходов беременности) указывает на отсутствие врожденных пороков развития плода или фетальной/неонатальной токсичности при использовании эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила.

Исследования у животных не выявили прямых или косвенных вредных эффектов, связанных с репродуктивной токсичностью компонентов препарата.

Применение препарата Тенрилтаб во время беременности может быть рассмотрено, если это необходимо.

Период грудного вскармливания

Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил выделяются с грудным молоком у женщин. Данных об экскреции рилпивирина с грудным молоком у женщин не имеется.

Рилпивирин выделяется с грудным молоком у крыс.

Не имеется достаточных данных о влиянии рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина на новорожденных/детей.

В связи с риском передачи ВИЧ и возможностью развития нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, женщинам следует отказаться от грудного вскармливания, если они применяют препарат Тенрилтаб.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фертильность

Нет доступных данных о влиянии рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина на фертильность. Исследования у животных не выявили вредных эффектов эмтрицитабина, рилпивирина гидрохлорида или тенофовира дизопроксила на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не влияет или оказывает незначительное воздействие на способность управления транспортом и работу с механизмами. Исследований по изучению влияния препарата на способность управления транспортом и работу с механизмами не проводилось. Однако пациентов следует проинформировать о возможности возникновения усталости, головокружения и сонливости во время лечения рилпивирином+тенофовиром+эмтрицитабином. Это должно учитываться при оценке способности пациентов управлять транспортом и работать с механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Комбинация эмтрицитабина, рилпивирина и тенофовира дизопроксила при применении отдельных компонентов изучалась у пациентов, ранее не принимавших антиретровирусную терапию (исследования фазы 3 С209 и С215). Режим приема «в одной таблетке» рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина изучался у пациентов с вирусологической супрессией, которые были переведены с режима, содержащего ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром, (исследование фазы 3 GS-US-264-0106) или эфавиренз/ эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил (исследование фазы 2 Б GS-US-264-0111). Наиболее часто регистрировавшимися побочными реакциями, вероятно связанными с приемом рилпивирина гидрохлорида, эмтрицитабина, тенофовира дизопроксила, были тошнота (9%), головокружение (8%), необычные сновидения (8%), головная боль (6%), диарея (5%) и бессонница (5%) (объединенные данные исследований 3-ей фазы С209 и С215). У пациентов, находившихся в вирусологической супрессии на антиретровирусной терапии и перешедших на препарат рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин, наиболее часто сообщалось о развитии следующих побочных реакций, возможно связанных с применением препарата рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин: утомляемость (3%), диарея (3%), тошнота (2%), и бессонница (2%) (данные 48 недель исследования фазы 3 GS-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

US-264-0106). Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила в этих исследованиях соответствовал предшествующему опыту использования этих препаратов, когда каждый из них применялся с другими антиретровирусными препаратами.

Сообщалось о редких случаях развития нарушения функции почеки почечной недостаточности, нечастых слчаях проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони) у пациентов, получавших тенофовира дизопроксил, что иногда приводило к костным нарушениям (изредка способствовавшим развитию переломов). Рекомендуется вести наблюдение за функцией почек у пациентов, получающих рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин.

Прекращение приема рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В может быть связано с тяжелыми острыми рецидивами гепатита.

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные реакции препарата систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая единичные случаи.

Частота	**Побочный эффект**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:	
Часто:	Нейтропения[1], снижение количества лейкоцитов[2], снижение концентрации гемоглобина[2], снижение числа тромбоцитов[2]
Нечасто:	Анемия [1, 4]
Нарушения со стороны иммунной системы:	
Часто:	Аллергические реакции[1]
Нечасто:	Синдром восстановления иммунитета
Нарушения метаболизма и питания:	
Очень часто:	Повышение концентрации общего холестерина (натощак)[2], повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (натощак)[2], гипофосфатемия[3, 5]
Часто:	Гипертриглицеридемия[1,2], гипергликемия[1], снижение аппетита[2]
Нечасто:	Гипокалиемия[3,5]
Редко:	Лактоацидоз[3]
Психические нарушения:	
Очень часто:	Бессонница[1,2]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Часто:	Депрессия[2], подавленное настроение[2], нарушение сна[2], необычные сновидения[1,2]
Нарушения со стороны нервной системы:	
Очень часто:	Головная боль[1,2,3], головокружение[1,2,3]
Часто:	Сонливость[2]
Желудочно-кишечные нарушения:	
Очень часто:	Повышение активности панкреатической амилазы[2], рвота[1,2,3], диарея[1,3], тошнота[1,2,3]
Часто:	Повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы[1], повышение активности липазы сыворотки[1,2], боль в животе[1,2,3], дискомфорт в животе[2], вздутие живота[3], диспепсия[1], метеоризм[3], сухость во рту[2]
Нечасто:	Панкреатит[3]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:	
Очень часто:	Повышение активности трансаминаз (АСТ и/или АЛТ)[1,2.,3]
Часто:	Повышение концентрации билирубина[1,2]
Редко:	Гепатит[3] ,стеатоз печени[3]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:	
Очень часто:	Сыпь[1,2,3]
Часто:	Везикулобуллезная сыпь[1], пустулезная сыпь[1], крапивница[1], изменение цвета кожи (усиление пигментации)[1, 4], макулопапулезная сыпь[1], зуд[1]
Нечасто:	Ангионевротический отек[1,3,6], тяжелые кожные реакции с системными симптомами[7]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:	
Очень часто:	Повышение активности креатинкиназы[1]
Нечасто:	Рабдомиолиз[3,5], мышечная слабость[3,5]
Редко:	Остеомаляция (проявляющаяся в виде костной боли и иногда способствующая развитию переломов)[3,5,8], миопатия[3,5]
Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей:	
Нечасто:	Проксимальная почечная тубулопатия, включая синдром Фанкони[3], повышение концентрации креатинина[3], протеинурия[3]
Редко:	Почечная недостаточность (острая и хроническая)[3], острый канальцевый некроз[3], нефрит (включая острый интерстициальный нефрит)[3, 8], нефрогенный несахарный диабет[3]
Общие нарушения и реакции в месте введения:	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто:	Астения[1,3]
Часто:	Боль[1], усталость[2]

[1] Побочная реакция, определенная для эмтрицитабина;
[2] Побочная реакция, определенная для рилпивирина гидрохлорида;
[3] Побочная реакция, определенная для тенофовира дизопроксила;
[4] Анемия наблюдалась часто и изменение цвета кожи (усиление пигментации) наблюдалось очень часто при применении эмтрицитабина у детей (см. подраздел «Дети»);
[5]Данная побочная реакция может возникнуть как осложнение проксимальной почечной тубулопатии. В отсутствии данного состояния она не считается связанной с применением тенофовира дизопроксила;
[6]Данная побочная реакция была редкой для тенофовира дизопроксила. Также при пострегистрационном наблюдении она была идентифицирована, как побочная реакция для эмтрицитабина, но не регистрировалась в рандомизированнных, контролируемых клинических исследованиях применения эмтрицитабина у ВИЧ-инфицированных взрослых или детей. Категория частоты «нечасто» была присвоена исходя из статистических расчетов, основанных на общем количестве пациентов, принимавших эмтрицитабин в этих клинических исследованиях (n=1563);
[7]Данная побочная реакция была выявлена при пострегистрационном наблюдении препарата рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин, но не регистрировалась в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях по препарату. Частотная категория оценивалась на основании статистических расчетов, исходя из общего количества пациентов, подвергшихся воздействию рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина или всех его компонентов в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях (n=1261);
[8]Данная побочная реакция была выявлена при пострегистрационном наблюдении тенофовира дизопроксила, но не регистрировалась в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях и в программе расширенного доступа тенофовира дизопроксила. Частотная категория оценивалась на основании статистических расчетов, исходя из общего количества пациентов, подвергшихся воздействию тенофовира дизопроксила в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях (n= 7319).

Отклонение от нормы лабораторных показателей

Липиды

Согласно объединенным данным недели 96 исследований III фазы C209 и C215 у пациентов, ранее не получавших терапию, в группе рилпивирина среднее изменение общего холестерина (натощак) но сравнению с исходным было 5 мг/дл, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (натощак) 4 мг/дл, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (натощак) 1 мг/дл и триглицеридов (натощак) -7 мг/дл. На неделе 48 исследования Ш фазы GS-US-264-0106 у пациентов с подавленной вирусной нагрузкой, переведенных на препарат рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин с режима, содержащего ритонавир и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

усиленный ингибитор протеазы, среднее изменение общего холестерина (натощак) по сравнению с исходным было -24 мг/дл. ЛПВП (натощак) -2 мг/дл, ЛПНП (натощак) -16 мг/дл. и триглицеридов (натощак) - 64 мг/дл.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Поскольку препарат Тенрилтаб может вызывать повреждение почек, необходимо проводить мониторинг функции почек. Проксимальная почечная тубулопатия обычно разрешалась или улучшалась после отмены тенофовира дизопроксила. Однако у некоторых пациентов, несмотря на отмену тенофовира дизопроксила, отклонения в клиренсе креатинина в крови полностью не купировались. У пациентов с риском возникновения нарушения функции почек (например, у пациентов с исходными факторами риска со стороны почек, с ярко выраженной ВИЧ-инфекцией или у пациентов, одновременно принимающих нефротоксичные препараты) существует повышенный риск неполного восстановления функции почек после отмены тенофовира дизопроксила.

Взаимодействие с диданозином

Совместное применение препарата Тенрилтаб и диданознна не рекомендуется, поскольку это приводит к 40-60% повышению системной концентрации диданознна, что может повысить риск развития связанных с диданозином нежелательных реакций. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактат-ацидоза, иногда со смертельным исходом.

Метаболические параметры

Вес, концентрация липидов и глюкозы в крови могут повышаться на фоне антиретровирусной терапии.

Синдром восстановления иммунитета

У пациентов с ВИЧ и тяжелой степенью иммунодефицита в момент начала комбинированной антиретровирусной терапии могут возникать воспалительные реакции на бессимптомно протекающие или остаточные оппортунистические инфекции. Также отмечались аутоиммунные реакции (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит). Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.

Остеонекроз

Случаи остеонекроза регистрировались особенно часто у пациентов с общепризнанными факторами риска, с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или при длительном воздействии комбинированной антиретровирусной терапии. Частота этой нежелательной реакции не известна.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тяжелые кожные реакции

В пострегистрацнонном периоде отмечались тяжелые кожные реакции с системными проявлениями, включая сыпь, сопровождаемую лихорадкой, волдырями, конъюнктивитом, ангионевротическим отеком, повышением значений функциональных проб печени и/или эозинофилией.

Прочие особые популяции

Пожилые пациенты

Препарат рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не изучался у пациентов в возрасте старше 65 лет. Так как у пожилых пациентов часто отмечается снижение функции почек, то следует соблюдать осторожность при назначении препарата рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин таким пациентам.

Пациенты с нарушением функции почек

В связи с тем, что тенофовира дизопроксил может вызывать токсическое поражение почек, для всех пациентов с нарушением функции почек и принимающих препарат Тенрилтаб рекомендуется тщательный мониторинг функции почек.

Ко-инфекция ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС

Профиль безопасности эмтрицитабина, рилпивирина гидрохлорида и тенофовира дизопроксила у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ и ВИЧ/ВГС был схож с профилем безопасности, который наблюдался у пациентов, инфицированных ВИЧ без ко-инфекции. Тем не менее, как и ожидалось, повышение активности АЛТ и АСТ у данной группы пациентов встречалось чаще, чем в общей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

Обострение гепатита после отмены лечения

У пациентов с ВИЧ, ко-инфицированных вирусом гепатита В, после отмены терапии возникали клинические и лабораторные признаки гепатита.

Дети

Профиль безопасности рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина при применении у детей в возрасте от 12 до 18 лет сопоставим с таковым у взрослых.

В исследованиях применения эмтрицитабина у детей, дополнительно к нежелательным явлениям, наблюдаемым у взрослых пациентов, часто наблюдалась анемия (9,5%) и очень часто – гиперпигментация (31,8%).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон/факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Адрес: 010017, г. Астана, пр. Мангилик Ел, д. 20

Телефон: 8 (7172)78-98-28;

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: г. Бишкек, 720044, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0001, г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: http://www.pharm.am

4.9. Передозировка

При возникновении передозировки состояние пациента должно тщательно контролироваться на предмет выявления признаков токсичности. Также, при необходимости, должна проводиться стандартная поддерживающая терапия, включающая наблюдение за клиническим состоянием, контроль основных показателей состояния организма и данных ЭКГ (длина интервала QT).

Специфического антидота нет. До 30% дозы эмтрицитабина и примерно 10% дозы тенофовира может быть выведено из организма с помощью гемодиализа. Нет данных о возможности выведения эмтрицитабина или тенофовира из организма с помощью перитонеального диализа. Поскольку рилпивирин характеризуется высокой связывающей способностью с белками плазмы крови, диализ в случае передозировки неэффективен. Для удаления, не всосавшегося в ЖКТ рилпивирина гидрохлорида также может быть использован активированный уголь.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AR08

Механизм действия

Препарат Тенрилтаб – это комбинированный препарат с фиксированной дозой рилпивирина, тенофовира, эмтрицитабина.

Эмтрицитабин является нуклеозидным аналогом цитидина. Тенофовира дизопроксила фумарат преобразуется *in vivo* в тенофовир, аналог нуклеозидмонофосфата (нуклеотида) аденозина монофосфата. Как эмтрицитабин, так и тенофовир, обладают специфической активностью в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и вируса гепатита В.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Рилпивирин представляет собой диарилпиримидиновый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Активность рилпивирина опосредована неконкурентным ингибированием обратной транскриптазы ВИЧ-1.

Эмтрицитабин и тенофовир фосфорилируются клеточными ферментами с образованием эмтрицитабина трифосфата и тенофовира дифосфата, соответственно. Исследования *in vitro* показали, что как эмтрицитабин, так и тенофовир, могут полностью фосфорилироваться при одновременном нахождении в клетке. Эмтрицитабина трифосфат и тенофовира дифосфат ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1 по конкурентному механизму, приводя к терминации синтеза цепи вирусной ДНК.

Как эмтрицитабина трифосфат, так и тенофовира дифосфат являются слабыми ингибиторами ДНК-полимеразы млекопитающих. *In vitro* и *in vivo* данных об их токсичности в отношении митохондрий не имеется. Рилпивирин не ингибирует клеточную α и β ДНК-полимеразу человека и митохондриальную γ ДНК-полимеразу.

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность in vitro

Комбинация эмтрицитабина, рилпивирина и тенофовира проявляет синергичную противовирусную активность в клеточной культуре.

Противовирусная активность эмтрицитабина в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивалась на линии лимфобластоидных клеток, линии клеток MAGI-CCR5 и на мононуклеарных клетках периферической крови. Значения 50% эффективной концентрации (EC_{50}) эмтрицитабина были в диапазоне от 0,0013 до 0,64 мкмоль. Эмтрицитабин проявляет противовирусную активность в клеточной культуре в отношении подтипов A, B, C, D, E, F, и G ВИЧ-1 (диапазон значений EC_{50} от 0,007 до 0,075 мкмоль), а также специфическую активность в отношении штаммов ВИЧ-2 (диапазон значений EC_{50} от 0,007 до 1,5 мкмоль).

В исследованиях комбинации эмтрицитабина с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) (абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, тенофовир и зидовудин), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) (делавирдин, эфавиренз, невирапин и рилпивирин) и ингибиторами протеазы (ИП) (ампренавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир) наблюдался аддитивный или синергический эффект.

Рилпивирин проявляет активность в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа на остро инфицированной Т-клеточной линии с медианой значения EC_{50} ВИЧ-1/IIIB 0,73 нмоль (0,27 нг/мл). Хотя *in vitro* рилпивирин демонстрировал ограниченную активность в отношении ВИЧ-2 со значениями EC_{50} в диапазоне от 2,510 до 10,830 нмоль (от 920 до 3970

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

нг/мл), в отсутствии клинических данных не рекомендуется лечение инфекции ВИЧ-2 рилпивирина гидрохлоридом.

Рилпивирин также демонстрировал противовирусную активность в отношении широкого спектра первичных изолятов штаммов ВИЧ-1 группы М (подтип A, B, C, D, F, G, H) со значениями EC_{50} в диапазоне от 0,07 до 1,01 нмоль (от 0,03 до 0,37 нг/мл) и первичных изолятов группы О со значениями EC_{50} в диапазоне от 2,88 до 8,45 нмоль (от 1,06 до 3,10 нг/мл).

Противовирусная активность тенофовира в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивалась на лимфобластоидных клеточных линиях, в основном на моноцитах/макрофагах и на лимфоцитах периферической крови. Значения EC_{50} тенофовира были в диапазоне от 0,04 до 8,5 мкмоль.

Тенофовир демонстрировал противовирусную активность в клеточной культуре в отношении подтипов A, B, C, D, E, F, G и O ВИЧ-1 (диапазон значений EC_{50} от 0,5 до 2,2 мкмоль), а также специфическую активность в отношении штаммов ВИЧ-2 (диапазон значений EC_{50} от 1,6 мкмоль до 5,5 мкмоль).

В исследованиях комбинации тенофовира с НИОТ (абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин), ННИОТ (делавирдин, эфавиренз, невирапин и рилпивирин) и ИП (ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир) наблюдался аддитивный или синергический эффект.

Резистентность

Клеточная культура

Резистентность к эмтрицитабину или тенофовиру наблюдалась *in vitro* и у некоторых ВИЧ-1 инфицированных пациентов вследствие замещения в кодонах M184V или M184I обратной транскриптазы (ОТ) для эмтрицитабина или в кодоне K65R обратной транскриптазы для тенофовира. Кроме того, замещение в кодоне K70E обратной транскриптазы ВИЧ-1 вызывает незначительное понижение чувствительности к абакавиру, эмтрицитабину, тенофовиру и ламивудину. Других механизмов развития резистентности к эмтрицитабину или тенофовиру выявлено не было. Эмтрицитабин-резистентные вирусы с мутацией M184V/I демонстрировали перекрестную резистентность к ламивудину, но оставались чувствительными к диданозину, ставудину, тенофовиру, залцитабину и зидовудину.

Мутация в кодоне K65R также может быть связана с резистентностью к абакавиру или диданозину и приводить к снижению чувствительности к этим препаратам, а также к ламивудину, эмтрицитабину, и тенофовиру. Тенофовир не должен применяться у пациентов с K65R мутацией ВИЧ-1. ВИЧ-1 с мутациями в кодонах K65R, M184V и K65R+M184V остается полностью чувствительным к рилпивирину.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Резистентные к рилпивирину и к ННИОТ штаммы выделялись на клеточных культурах из диких типов ВИЧ-1 различной природы и подтипов. Наиболее часто наблюдались такие связанные с резистентностью мутации, как L100I, K101E, V1081, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I.

С учетом всех имеющихся *in vitro* и *in vivo* данных у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, на активность комбинированного препарата могут влиять следующие мутации: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Ml84I, M184V, H221Y, F227C, M230I, M230L и сочетания мутаций L1001+K103N (при их выявлении до начала лечения). Эти, связанные с резистентностью, мутации должны учитываться только при использовании для лечения пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию.

Эти связанные с резистентностью мутации были выявлены по данным *in vivo* только у пациентов, ранее не получавших лечение, и поэтому не могут использоваться для прогнозирования активности рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии.

Как и при использовании других антиретровирусных средств, на фоне приема рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин должно проводиться исследование генотипической резистентности.

ВИЧ-1 инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

В анализе резистентности было использовано более широкое определение вирусологической неудачи, чем в первичном анализе эффективности. В объединенном 96-недельном анализе резистентности у пациентов, получавших рилпивирин в комбинации с эмтрицитабином и тенофовира дизопроксилом, более высокий риск вирусологической неудачи наблюдался у пациентов в группе рилпивирина в течение первых 48 недель этих исследований (11,5 % в группе рилпивирина и 4,2 % в группе эфавиренза), в то время как более низкая вероятность вирусологической неудачи, схожая в обеих группах терапии, наблюдалась с недели 48 по неделю 96 (15 пациентов, или 2,7 %, в группе рилпивирина и 14 пациентов, или 2,6%, в группе эфавиренза). Из этих вирусологических неудач 5/15 (рилпивирин) и 5/14 (эфавиренз) пациентов имели изначальную вирусную нагрузку ≤100000 копий/мл.

В объединенном анализе данных резистентности, полученных в ходе 96 недель клинических исследований III фазы (C209 и C215) среди пациентов, получавших эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил + рилпивирина гидрохлорид, у 78 пациентов была установлена вирусологическая неудача терапии, при этом информация по наличию генотипической резистентности была доступна для 71 из 78 пациентов. В этом анализе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

были установлены мутации, которые ассоциировались с резистентностью к ННИОТ и чаще всего встречались у таких пациентов: V90I, K101E, E138K/Q, VI79I, Y181C, VI89I, H221Y и F227C. Наиболее часто встречающиеся мутации были одинаковыми в анализе на 48-й и 96-й неделях. В исследованиях наличие таких мутаций как V90I и V189I в начале терапии не оказало влияние на эффективность лечения. Замена E138K наиболее часто возникала во время лечения рилпивирином, особенно в сочетании с заменой M184I. У 52% пациентов с вирусологической неудачей в группе рилпивирина совместно наблюдались мутации резистентности к НИОТ и ННИОТ. Мутации, связанные с резистентностью к НИОТ и выявленные во время терапии у 3 и более пациентов: K65K, K70E, M184V/I и K219E.

На 96-й неделе количество пациентов с заменой, связанной с резистентностью и/нли с фенотипической резистентностью к рилпивирину оказалось меньше в группе рилпивирина с изначальной вирусной нагрузкой ≤100 000 копий /мл (7/288), по сравнению с пациентами с изначальной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл (30/262). Среди пациентов, у которых появилась резистентность к рилпивирину, 4 из 7 пациентов с изначальной вирусной нагрузкой ≤100 000 копий/мд и 28 из 30 пациентов с изначальной вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл имели перекрестную резистентность к другим ННИОТ.

Перекрестная резистентность

При развитии устойчивости ВИЧ-1 к рилпивирину не отмечается развития перекрестной устойчивости к эмтрицитабину и тенофовиру и наоборот.

Резистентность на клеточной культуре

Эмтрицитабин: резистентные к эмтрицитабину штаммы с замещением в кодоне M184V/I демонстрировали перекрестную резистентность к ламивудину, но оставались чувствительными к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину. Штаммы вирусов с замещениями, обуславливающими снижение чувствительности к ставудину, и с мутациями резистентности к аналогам зидовудина-тимидина (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) или диданозина (L74V), оставались чувствительными к эмтрицитабину. ВИЧ-1, содержащие замещение K103N или другие замещения, связанные с резистентностью к рилпивирину и другим ННИОТ, оставались чувствительными к эмтрицитабину.

Рилпивирин: в группе из 67 рекомбинантных лабораторных штаммов ВИЧ-1 с мутацией резистентности к ННИОТ в одном кодоне RT, включая наиболее распространенные K103N и Y181C мутации, рилпивирин демонстрировал противовирусную активность в отношении 64 (96%) из этих штаммов. Мутациями резистентности в одном кодоне, связанными с потерей чувствительности к рилпивирину, были: K101P и Y181V/I. Замена K103N самостоятельно не приводила к снижению чувствительности к рилпивирину, однако, комбинация K103N и L100I приводила к 7-кратному снижению чувствительности к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

рилпивирину. В другом исследовании заменаY188L приводила к 9-кратному снижению чувствительности к рилпивирину в клинических изолятах и к 6-кратному у сайт-специфических мутантов.

Тенофовир: мутации в кодоне K65R и K70E вызывают снижение чувствительности к абакавиру, диданозину, ламивудину, эмтрицитабину и тенофовиру, при сохранении чувствительности к зидовудину.

У пациентов с тремя и более мутациями резистентности ВИЧ-1 к аналогам зидовудина-тимидина, включая M41L или L210W, отмечалось снижение уровня ответной реакции на тенофовир.

Вирусологический ответ на тенофовир не был снижен у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией и с мутацией M184V, связанной с резистентностью к абакавиру/эмтрицитабину/ламивудину. Пациенты с мутациями K103N и Y181C, или с замещениями, связанными с резистентностью к рилпивирину и ННИОТ, были чувствительны к тенофовиру.

ВИЧ-1 инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Информация о резистентности, включая перекрестную резистентность к другим ННИОТ, у пациентов с вирусологической неудачей, получавших рилпивирина гидрохлорид в комбинации с эмтрицитабнном и тенофовира дизопроксилом, полученная в объединенном анализе данных клинических исследований III фазы (C209 и C215), представлена в таблице ниже.

Фенотипическая резистентность и перекрестная резистентность, согласно объединенному анализу данных клинических исследований C209 и C215 для пациентов, получавших рилпивирина гидрохлорид в комбинации с эмтрицитабином и тенофовира дизопроксилом на неделе 96 (на основании анализа резистентности).

	У пациентов с фенотипическими данными (n=66)	У пациентов с изначальной вирусной нагрузкой ≤ 100 000 копий/мл (n=22)	У пациентов с изначальной вирусной нагрузкой > 100 000 копий/мл (n=44)
Резистентность к Рилпивирину[1]	31/66	4/22	27/44
Перекрестная резистентность[2] к			
этравирину	28/31	3/4	25/27
эфавирензу	27/31	3/4	24/27
невирапину	13/31	1/4	12/27

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Резистентность к эмтрицитабину/ламивудину (M184I/V)	40/66	9/22	31/44
Резистентность к тенофовиру (K65R)	2/66	0/22	2/44

[1] – Фенотипическая резистентность к рилпивирину (изменение > 3,7 раза по сравнению с контролем)
[2] – Фенотипическая резистентность (Antivirogram).

Влияние на электрокардиограмму

Влияние рилпивирина в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день на интервал QTcF оценивалось в рандомизированном, плацебо и активном (моксифлоксацин 400 мг один раз в день) контролируемом перекрестном исследовании у 60 здоровых взрослых, с 13 измерениями в течение 24 часов в устойчивом состоянии. Рилпивирин в рекомендуемой дозе 25 мг один раз в день не связан с клинически значимым эффектом на QTc.

Когда дозы рилпивирина, превышающие терапевтические (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день) были изучены у здоровых взрослых добровольцев, максимальные среднеквадратичные (95% верхний предел достоверности) различия в интервале QTcF от плацебо после базовой коррекции составляли 10,7 (15,3) и 23,3 (28,4) мс, соответственно. Постоянное введение рилпивирина в дозе 75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день приводило к увеличению среднего значения максимальной концентрации в плазме (C_{max}) примерно в 2,6 раза и 6,7 раза, соответственно, по сравнению со средним значением C_{max} в стабильном состоянии, наблюдаемым при рекомендуемой дозе рилпивирина 25 мг одии раз в сутки.

Беременность

Рилпивирин в комбинации с базовой схемой терапии изучался в клиническом исследовании у 19 беременных женщин во втором и третьем триместрах беременности, а также в послеродовом периоде. Согласно данным фармакокинетики концентрация в плазме крови (AUC) рилпивирина как части схемы антиретровирусной терапии была примерно на 30% ниже во время беременности по сравнению с послеродовым периодом (6-12 недель). На протяжении всего периода исследования сохранялся вирусологический ответ. Ни у одного из 10 детей, рожденных у матерей, которые завершили исследование и для которых был доступен статус ВИЧ-инфекции, не произошло передачи вируса от матери к ребенку. Рилпивирин хорошо переносился во время беременности и в послеродовом периоде. Не выявлено новых нежелательных явлений по сравнению с известным профилем безопасности рилпивирина у взрослых пациентов с ВИЧ-1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биоэквивалентность одной таблетки комбинации рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина, покрытой пленочной оболочкой, и комбинации одной капсулы эмтрицитабина 200 мг, одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, рилпивирина (в виде гидрохлорида) 25 мг и одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, тенофовира дизопроксила (в виде фумарата) 245 мг определялась при применении однократных доз после еды здоровым добровольцам.

Прием комбинации рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина вместе с легким приемом пищи (390 Ккал, 12 г жира) или со стандартным приемом пищи (540 Ккал, 21 г жира) вызывал увеличение концентрации рилпивирина и тенофовира в плазме. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) рилпивирина увеличивались на 34% и 9% соответственно при применении с легким приемом пищи, и на 26% и 16% соответственно при применении со стандартным приемом пищи. C_{max} и AUC тенофовира увеличивались на 12% и 28% соответственно при применении с легким приемом пищи, и на 32% и 38% соответственно при применении со стандартным приемом пищи. Концентрация эмтрицитабина не зависела от приема пищи.

После перорального приема комбинации рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина вместе с пищей, эмтрицитабин быстро и интенсивно всасывался в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) с достижением максимальной концентрации в плазме в течение 2,5 часов.

Максимальная концентрация тенофовира в плазме (C_{max}) наблюдается в течение 2 часов, а максимальная концентрация рилпивирина в плазме обычно достигается в течение 4-5 часов.

После перорального приема тенофовира дизопроксила фумарата ВИЧ- инфицированными пациентами, он быстро всасывается и превращается в тенофовир. Абсолютная биодоступность эмтрицитабина в дозе 200 мг в виде твердых капсул составляла 93%. Нет данных об абсолютной биодоступности рилпивирина.

Для оптимального уровня абсорбции, рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин должен приниматься вместе с пищей.

Распределение

После внутривенного введения, объем распределения отдельных компонентов эмтрицитабина и тенофовира, примерно составил 1400 мл/кг и 800 мл/кг, соответственно. После перорального приема, эмтрицитабин и тенофовир широко распределяются в организме. *In vitro* связывание эмтрицитабина с белками плазмы человека составлял < 4% и не зависел от концентрации в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

In vitro связывание рилпивирина с белками плазмы составляет примерно 99,7%, в основном за счет связи с альбуминами. *In vitro* связывание тенофовира с белками плазмы и сыворотки крови было менее 0,7% и 7,2% соответственно, в диапазоне концентраций тенофовира от 0,01 до 25 мкг/мл.

Биотрансформация

Эмтрицитабин подвергается неполному метаболизму в организме. Биотрансформация эмтрицитабина включает окисление тиоловой группы с образованием 3'-сульфоксидных диастерсомеров (примерно 9% от дозы) и конъюгирование с глюкуроновой кислотой с образованием 2'-О-глюкуронида (примерно 4% от дозы). *In vitro* эксперименты показывают, что рилпивирина гидрохлорид подвергается в основном окислительному метаболизму, опосредованному ферментной системой изофермента цитохрома Р450 (CYP3A). *In vitro* исследования продемонстрировали, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами изоферментов CYP450. Ни эмтрицитабин, ни тенофовир не ингибируют *in vitro* лекарственный метаболизм, опосредованный любым из основных изоферментов CYP450, участвующих в биотрансформации. Кроме этого, эмтрицитабин не ингибирует уридин-5-дифосфоглюкуронил трансферазу (фермент, ответственный за глюкуронизацию).

Элиминация

Эмтрицитабин в основном экскретируется почками (примерно 86%) и через кишечник (примерно 14%). 13% от дозы эмтрицитабина было обнаружено в моче в виде трех метаболитов. Системный клиренс эмтрицитабина в среднем был равен 307 мл/мин. Период полувыведения после перорального применения эмтрицитабина составляет примерно 10 часов.

Конечный период полувыведения рилпивирина составляет примерно 45 часов. После применения однократной пероральной дозы ^{14}C-рилпивирина, радиоактивные дозы были обнаружены в кале и моче в среднем в 85% и 6,1%, соответственно. В кале неизмененный рилпивирин составлял в среднем 25% от принятой дозы. В моче были выявлены лишь незначительные концентрации рилпивирина (< 1% от дозы).

Тенофовир в основном экскретируется почками, как в результате фильтрации, так и с помощью системы активного канальцевого транспорта (транспортер органических анионов человека 1 [hOAT1]). Примерно 70-80% от принятой дозы экскретируется в неизмененном виде с мочой после внутривенного применения. Кажущийся клиренс тенофовира составлял в среднем примерно 307 мл/мин. Почечный клиренс должен составлять примерно 210 мл/мин, что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что активная канальцевая секреция является важной частью процесса выведения тенофовира.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

После перорального приема, период полувыведения тенофовира составляет в среднем от 12 до 18 часов.

Лица пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ данных ВИЧ-1-инфицированных пациентов показал, что фармакокинетика рилпивирина остается сопоставимой для всех возрастных групп (от 18 до 78 лет).

Пол

Не отмечалось клинически значимых различий в фармакокинетических параметрах рилпивирина у мужчин и женщин.

Раса

Не отмечалось клинически значимых различий в фармакокинетических параметрах у пациентов с различным этническим происхождением.

Почечная недостаточность

Ограниченные данные клинических исследований подтверждают возможность приема препарата Тенрилтаб один раз в день пациентам с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50-80 мл/мин). Однако у пациентов с нарушением функции почек легкой степени не проводилось оценки безопасности отдельных компонентов препарата, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила. Поэтому препарат Тенрилтаб должен использоваться у таких пациентов только в том случае, если потенциальная польза от лечения превосходит возможный риск.

Препарат Тенрилтаб не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина <50 мл/мин). Данной группе пациентов необходима коррекция интервала дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила, что не осуществимо при использовании фиксированной комбинации в одной таблетке.

Фармакокинетические параметры определялись в основном после применения однократных доз эмтрицитабина 200 мг или тенофовира дизопроксила 245 мг у ВИЧ-неинфицированных пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести. Степень тяжести нарушения функции почек определялась в соответствии с исходным клиренсом креатинина (CrCl) (нормальная функция почек при CrCl > 80 мл/мин; нарушение функции почек легкой степени при CrCl = 50-79 мл/мин; нарушение функции почек средней степени при CrCl = 30-49 мл/мин и нарушение функции почек тяжелой степени при CrCl = 10-29 мл/мин).

Средняя концентрация (% CV) эмтрицитабина повышалась с 12 (25%) мкг×ч/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 20 (6%) мкг×ч/мл, 25 (23%) мкг×ч/мл и 34 (6%)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

мкг×ч/мл у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени, соответственно.

Средняя концентрация (% CV) тенофовира повышалась с 2185 (12%) нг×ч/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 3064 (30%) нг×ч/мл, 6009 (42%) нг×ч/мл и 15985 (45%) нг×ч/мл у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени, соответственно.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым требовался гемодиализ, экспозиция между диализными сессиями устойчиво повышалась в течение 72 часов до 53 мкг×ч/мл (19%) у эмтрицитабина, и в течение 48 часов до 42857 нг×ч/мл (29%) у тенофовира.

Было проведено небольшое клиническое исследование, чтобы установить безопасность, противовирусную активность и фармакокинетику тенофовира дизопроксила в комбинации с эмтрицитабином у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции почек. В подгруппе пациентов с изначальным клиренсом креатинина от 50 до 60 мл/мин, получавших однократную ежедневную дозу, наблюдалось увеличесние концентрации тенофовира в 2-4 раза и ухудшение функции почек.

Фармакокинетика рилпивирина не изучалась у пациентов с нарушением функции почек. Экскреция рилпивирина почками незначительна. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой или терминальной стадии концентрация препарата в плазме может повышаться из-за вторичного изменения абсорбции, распределения и/или метаболизма вследствие нарушения функции почек. Поскольку рилпивирин имеет высокий уровень связывания с белками плазмы, маловероятно, что он будет в значительной степени выводиться из организма при гемодиализе или при перитонеальном диализе.

Печеночная недостаточность

Пациентам с нарушением функции печени средней степени не требуется коррекция дозы рилпивирина+тенофовира+эмтрицитабина, но его следует с осторожностью назначать этой группе пациентов.

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью). Поэтому его противопоказано применять у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Фармакокинетика эмтрицитабина не изучалась у пациентов с различной степенью нарушения функции печени.

Рилпивирина гидрохлорид метаболизируется и элиминируется в основном печенью. Уровень воздействия многократных доз рилпивирина был на 47% выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) и на 5% выше

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с соответствующими контрольными группами. Применение рилпивирина не изучалось у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью). Однако нельзя исключить, что воздействие фармакологически активного, не связанного рилпивирина значимо повышается при печеночной недостаточности средней степени.

Однократная доза тенофовира дизопроксила 245 мг применялась у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной степенью нарушения функции печени, определявшейся в соответствии со шкалой Чайлд-Пью. Фармакокинетические параметры тенофовира существенно не изменялись у пациентов с печеночной недостаточностью, указывая на отсутствие необходимости коррекции дозы у этих пациентов .Средние значения (% CV) C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ тенофовира составили 223 (34,8%) нг/мл и 2050 (50,8%) нг×ч/мл, соответственно, у пациентов с нормальной функцией печени, в сравнении с 289 (46%) нг/мл и 2310 (43,5%) нг×ч/мл у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени и 305 (24,8%) нг×ч/мл и 2740 (44,0%) нг×ч/мл у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

Пациенты с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или гепатита С

В целом, фармакокинетические параметры эмтрицитабина у пациентов с гепатитом В были похожи с теми, что наблюдались у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа сопутствующая инфекция, вызванная вирусом гепатита В и/или С, не оказывает значимого влияния на уровень воздействия рилпивирина.

Беременность и послеродовой период

Концентрация общего рилпивирина в плазме крови после приема рилпивирина 25 мг 1 раз в сутки в рамках схемы антиретровирусной терапии была ниже во время беременности (одинаковой во втором и третьем триместрах) по сравнению с послеродовым периодом. Снижение концентрации свободного (то есть активного) рилпивирина во время беременности по сравнению с последовым периодом было менее выраженным, чем для общего рилпивирина.

У женщин, получавших рилпивирин по 25 мг 1 раз в сутки во втором триместре беременности, средние индивидуальные значения C_{max}, AUC_{24} и C_{min} общего рилпивирина были, соответственно, на 21%, 29% и 35% ниже, чем в послеродовом периоде; в третьем триместре беременности значения C_{max}, AUC_{24} и C_{min} были, соответственно, на 20%, 31% и 42% ниже, чем в послеродовом периоде.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дети

Фармакокинетика рилпивирина у детей в возрасте от 12 до 18 лет, принимающих рилпивирин 1 раз в сутки в дозе 25 мг, была сопоставима с таковой у взрослых пациентов, принимающих 25 мг рилпивирина 1 раз в сутки. Масса тела не оказывала влияния на фармакокинетику рилпивирина у детей, что так же наблюдалось и у взрослых пациентов. Фармакокинетические параметры рилпивирина у детей в возрасте менее 12 лет в настоящее время изучаются.

В целом, фармакокинетические параметры эмтрицитабина у новорожденных, детей и подростков (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет) схожи с теми, что наблюдаются у взрослых. Концентрация тенофовира после однократного приема внутрь в дозе 300 мг у детей в возрасте от 12 до 18 лет сопоставима с таковой у взрослых, получающих тенофовир 1 раз в сутки в дозе 300 мг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Лактозы моногидрат

Гипролоза низкозамещенная

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Кроскармелоза натрия

Гипромеллоза Е15

Повидон К30

Полисорбат 20

Натрия стеарилфумарат

Пленочная водорастворимая оболочка:

Гипромеллоза Е15

Лактозы моногидрат

Макрогол 4000

Триэтилцитрат

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, помещают в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной, или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 3 контурных ячейковых упаковки вместе листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Пачки помещают в транспортную упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

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

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Факс: +7 (3952) 55-03-25

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

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

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 220131, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб (24 часа): +37529-55-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 050057, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +(727)-269-54-59, +(727)-269-54-18

Моб (24 часа): +7-(701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 720016, Кыргызская Республика, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева 52

Моб (24 часа): +9965-55262680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Армения

ТОО «Registrarius»

Адрес: 0088, Республика Армения, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: info@registrarius.org

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.12.2021 № 32347
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тенрилтаб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://www.eurasiancommission.org**.**