ЛП-№(003299)-(РГ-RU) от 29.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА, 245 мг + 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: тенофовир + эмтрицитабин.

Каждая таблетка содержит 245 мг тенофовира дизопроксила (в виде тенофовира дизопроксила сукцината 300,7 мг, эквивалентно 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата) и 200 мг эмтрицитабина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета.

На изломе шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой синего цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых в комплексной терапии с другими антиретровирусными препаратами.

Лечение ВИЧ-1 инфекции у подростков с 12 лет, имеющих резистентность к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы или которым не подходят схемы лечения на основе агентов первой линии вследствие токсичности.

Доконтактная профилактика (ДКП)

В сочетании со способами безопасного секса для ДКП с целью снижения риска передачи половым путем ВИЧ-1 инфекции у взрослых при повышенном риске.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Назначение комбинации тенофовир + эмтрицитабин должен инициировать врач, который имеет опыт в лечении инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Режим дозирования

Лечение ВИЧ у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше и с массой тела не менее 35 кг

1 таблетка в сутки.

Профилактика ВИЧ у взрослых

1 таблетка в сутки.

Коррекция дозы, прекращение приема препарата

В случае необходимости коррекции дозы или прекращения приема одного из компонентов препарата Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА пациента следует перевести на прием отдельных препаратов эмтрицитабина или тенофовира. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению указанных препаратов.

Пропуск дозы

Если прием дозы был пропущен и прошло менее 12 часов от обычного времени приема дозы, то пациенту следует как можно скорее принять препарат Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА и вернуться к обычному режиму приема препарата. Если в случае пропущенного приема дозы препарата Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА прошло более 12 часов от обычного времени приема препарата, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, но необходимо вернуться к обычному режиму приема препарата.

Если в течение 1 часа после приема препарата Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА у пациента возникла рвота, следует принять еще одну таблетку. Если рвота возникла более чем через 1 час после приема препарата Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА, то еще 1 таблетку принимать не следует.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.1.).

Пациенты с нарушением функции почек

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся из организма почками, поэтому у пациентов с нарушением функции почек отмечается более длительный период выведения эмтрицитабина и тенофовира (см. разделы 4.4., 5.2.).

Взрослые с нарушением функции почек

Комбинацию тенофовир + эмтрицитабин следует применять у отдельных лиц с клиренсом креатинина (КК) < 80 мл/мин, если потенциальная польза лечения считается превышающей потенциальный риск (см. Таблицу 1).

Таблица 1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Рекомендации по дозированию для отдельных лиц с почечной недостаточностью

	Лечение ВИЧ-1 инфекции	**Доконтактная профилактика**
Нарушения функции почек легкой степени тяжести (КК 50–80 мл/мин)	Ограниченные данные, полученные в результате клинических исследований, свидетельствуют в пользу сохранения режима дозирования один раз в сутки (см. раздел 4.4.).	Ограниченные данные, полученные в результате клинических исследований, свидетельствуют в пользу сохранения режима дозирования комбинации тенофовир + эмтрицитабин один раз в сутки неинфицированным пациентам с КК 60–80 мл/мин. Прием комбинации тенофовир + эмтрицитабин не рекомендован пациентам с КК < 60 мл/мин, неинфицированным ВИЧ-1, в связи с отсутствием данных у этой популяции (см. разделы 4.4., 5.2.).
Нарушения функции почек средней степени тяжести (КК 30–49 мл/мин)	Прием каждые 48 часов рекомендуется по результатам моделирования фармакокинетических данных разовой дозы эмтрицитабина и тенофовира у добровольцев, не имеющих инфекции ВИЧ, с разной степенью нарушения функции почек (см. раздел 4.4.).	Прием комбинации тенофовир + эмтрицитабин не рекомендован для данной популяции.
Нарушения функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и пациенты, находящиеся на гемодиализе	Препарат не рекомендован, так как с комбинированной таблеткой нельзя достичь необходимого уменьшения дозы.	Прием комбинации тенофовир + эмтрицитабин не рекомендован для данной популяции.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. разделы 4.4., 5.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Дети

Эффективность и безопасность применения комбинации тенофовир + эмтрицитабин у детей от 0 до 12 лет пока не установлены (см. раздел 5.2.).

Дети с нарушением функции почек

Применение препарата не рекомендуется у лиц в возрасте от 0 до 18 лет с нарушением функции почек (см. раздел 4.4.).

Способ применения

Внутрь, предпочтительно с приемом пищи. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

Таблетку препарата Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА можно принять сразу после ее растворения приблизительно в 100 мл воды, апельсинового или виноградного сока.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены) (для показания «Лечение ВИЧ-1 инфекции»).
- Детский возраст до 18 лет (для показания «Доконтактная профилактика»).
- Пациенты детского возраста до 18 лет с нарушением функции почек.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) или хроническая почечная недостаточность, когда необходимо проведение гемодиализа (безопасность не установлена у данной популяции пациентов).
- Период грудного вскармливания (раздел 4.6.).
- Одновременный прием с другими препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовир или другие цитидиновые аналоги, такие как ламивудин (см. разделы 4.4., 4.5.).
- Одновременный прием с адефовиром (см. разделы 4.4., 4.5.).
- У пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Применение для доконтактной профилактики у лиц с неизвестным или положительным ВИЧ-1 статусом, пациентам с нарушением функции почек (КК < 60 мл/мин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- У пациентов с сахарным диабетом;
- у пациентов пожилого возраста (в возрасте старше 65 лет);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4.);
- у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, обладающие нефротоксическим действием (аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, интерлейкин-2, цидофовир), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы протеазы ВИЧ, усиленные ритонавиром или кобицистатом (см. разделы 4.4., 4.5.);
- у пациентов с указанием на заболевание печени в анамнезе, включая гепатиты (см. раздел 4.4.);
- одновременный прием тенофовира и диданозина не рекомендован (см. разделы 4.4., 4.5.);
- противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита В (см. раздел 4.5.);
- у пациентов с нарушением функции почек (КК < 60 мл/мин) (для показания «Лечение ВИЧ-1 инфекции»);
- у пациентов с остеопорозом, имеющим высокий риск переломов.

Передача ВИЧ

Несмотря на то, что доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи инфекции при половом контакте, нельзя исключать остаточного риска инфицирования. Поэтому необходимо применять соответствующие меры безопасности, чтобы избежать передачи вируса.

Пациенты с мутациями резистентности ВИЧ-1

Комбинация тенофовир + эмтрицитабин не должна назначаться пациентам с ВИЧ-1 инфекцией, имеющим мутацию в кодоне K65R.

Общая стратегия профилактики ВИЧ-инфекции

Комбинация тенофовир + эмтрицитабин не всегда эффективна для профилактики заражения ВИЧ-1. Длительность периода до начала защитного действия после приема комбинации тенофовир + эмтрицитабин неизвестна.

Комбинацию тенофовир + эмтрицитабин следует использовать для ДКП как часть общей стратегии профилактики ВИЧ-1 инфекции, включающей применение других мер профилактики (например, постоянное и правильное использование презервативов, осведомленность о ВИЧ-статусе, регулярное тестирование на другие инфекции, передаваемые половым путем).

Риск развития резистентности при наличии скрытой ВИЧ-1 инфекции

Комбинацию тенофовир + эмтрицитабин следует применять лишь для снижения риска заражения ВИЧ-1 у лиц с подтвержденным отрицательным диагнозом на ВИЧ (см. раздел 4.3.). При приеме комбинации тенофовир + эмтрицитабин с целью ДКП необходимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

регулярное (минимум каждые 3 месяца) подтверждение ВИЧ-1-отрицательного статуса с помощью комбинированного теста «антиген/антитело».

Монотерапия комбинацией тенофовир + эмтрицитабин не является полноценным лечением ВИЧ-1, и мутации резистентности вируса возникали у пациентов со скрытой ВИЧ-1 инфекцией, принимавших только комбинацию тенофовир + эмтрицитабин.

При наличии клинических симптомов острой вирусной инфекции и подозрений на недавние (< 1 месяца) экспозиции ВИЧ-1 применение комбинации тенофовир + эмтрицитабин необходимо отложить минимум на один месяц и подтвердить ВИЧ-1 статус перед началом приема комбинации тенофовир + эмтрицитабин с целью ДКП.

Важность соблюдения предписанного режима терапии

Измерение концентрации препарата в плазме крови показало, что эффективность комбинации тенофовир + эмтрицитабин в снижении риска заражения ВИЧ-1 строго коррелирует с соблюдением указанной схемы (см. раздел 5.1.). ВИЧ-неинфицированным людям следует строго придерживаться рекомендованной схемы приема комбинации тенофовир + эмтрицитабин.

Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В (ВГВ) или С (ВГС)

ВИЧ-1-инфицированные пациенты с хроническим вирусным гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, относятся к группе высокого риска тяжелых и потенциально смертельных осложнений со стороны печени.

Врачам необходимо следовать рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции при выборе лечения пациентов, инфицированных ВИЧ и ВГВ или ВГС.

Безопасность и эффективность препарата Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА при ДКП у пациентов с инфекцией ВГВ или ВГС не установлена.

При сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С обратитесь к соответствующим инструкциям по медицинскому применению (см. также в подразделе «Совместное применение с ледипасвиром и софосбувиром, софосбувиром и велпатасвиром или софосбувиром, велпатасвиром и воксилапревиром» ниже).

Тенофовира дизопроксил показан для лечения инфекции, вызванной ВГВ, а эмтрицитабин продемонстрировал противовирусную активность в отношении ВГВ в фармакодинамических исследованиях, однако эффективность и безопасность комбинации тенофовир + эмтрицитабин конкретно у пациентов с хроническим гепатитом В не изучали. Отмена комбинации тенофовир + эмтрицитабин у пациентов, инфицированных ВГВ, может вызвать тяжелое обострение гепатита. За пациентами, инфицированными ВГВ, должно вестись тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное, по меньшей мере, в течение нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА. В ряде случаев может потребоваться возобновление терапии гепатита В. У пациентов с тяжелыми заболеваниями печени или циррозом не рекомендуется отменять лечение, поскольку возникающее после отмены лечения обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность комбинации тенофовир + эмтрицитабин у пациентов, у которых серьезные нарушения функции печени являются основным заболеванием, не изучались. Исследования фармакокинетики тенофовира у пациентов с печеночной недостаточностью показали, что коррекции дозы не требуется. Исследования фармакокинетики эмтрицитабина у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. Эмтрицитабин не подвергается существенному метаболизму ферментами печени и имеет почечный путь выведения, поэтому, учитывая минимальный печеночный метаболизм и почечный путь выведения эмтрицитабина, можно предположить, что пациентам с печеночной недостаточностью не требуется коррекции дозы (см. раздел 4.2.).

У ВИЧ-1-инфицированных пациентов с ранее диагностированным заболеванием печени, включая хронический активный гепатит, при комбинированной антиретровирусной терапии могут наблюдаться более частые нарушения функции печени. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в соответствии со стандартной практикой. При признаках усиления заболевания печени для таких пациентов следует рассмотреть вопрос о возможности прерывания или прекращения лечения.

Нежелательные эффекты со стороны почек и костной ткани у взрослых

Со стороны почек

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся главным образом почками путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При применении в клинической практике тенофовира дизопроксила сообщалось о почечной недостаточности, нарушении функции почек, повышении концентрации креатинина в плазме крови, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони) (см. раздел 4.8.).

Контроль функции почек

Рекомендуется оценивать КК у всех пациентов до начала лечения ВИЧ-1 инфекции и до начала ДКП комбинацией тенофовир + эмтрицитабин.

У лиц без факторов риска развития нарушения функции почек рекомендуется оценивать функцию почек (КК и концентрацию фосфатов в плазме крови) после 2–4 недель лечения, через 3 месяца лечения и впоследствии каждые 3–6 месяцев.

У пациентов с риском развития нарушения функции почек следует чаще контролировать функцию почек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

См. также информацию в подразделе «Совместное назначение с другими лекарственными препаратами» ниже.

Оценка функции почек у ВИЧ-1-инфицированных пациентов

Если у какого-либо пациента, получающего комбинацию тенофовир + эмтрицитабин, концентрация фосфатов в сыворотке крови составляет < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л), или КК снижен до < 50 мл/мин, функция почек должна оцениваться повторно в течение одной недели, включая определение концентрации глюкозы и содержание калия в плазме крови, а также концентрацию глюкозы в моче (см. раздел 4.8.). Следует рассмотреть вопрос о необходимости прерывания лечения комбинацией тенофовир + эмтрицитабин у пациентов с подтвержденным снижением КК < 50 мл/мин или снижением концентрации фосфатов в сыворотке крови < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Кроме того, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения комбинацией тенофовир + эмтрицитабин в случае прогрессирующего ухудшения функции почек, если никаких других причин не обнаружено.

Безопасность комбинации тенофовир + эмтрицитабин в отношении функции почек исследована лишь в очень ограниченной степени у ВИЧ-1-инфицированных пациентов с нарушением функции почек (КК < 80 мл/мин). Для ВИЧ-1-инфицированных пациентов с КК 30–49 мл/мин рекомендуется коррекция интервала между дозами (см. раздел 4.2.). Ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что большой интервал между дозами не является оптимальным и может привести к повышению токсичности и вероятности неадекватного ответа. Более того, в небольшом клиническом исследовании у подгруппы пациентов с КК 50–60 мл/мин, получавших тенофовира дизопроксил в комбинации с эмтрицитабином каждые 24 часа, отмечалась в 2–4 раза более высокая экспозиция тенофовира и ухудшение функции почек. Следовательно, при приеме комбинации тенофовир + эмтрицитабин пациентами с КК < 60 мл/мин необходима тщательная оценка соотношения «польза – риск», а также тщательный контроль функции почек. Кроме того, у пациентов, принимающих комбинацию тенофовир + эмтрицитабин с продолжительным интервалом между дозами, следует постоянно контролировать клинический ответ на лечение. Применение комбинации тенофовир + эмтрицитабин противопоказано пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и тем, кто нуждается в гемодиализе, поскольку соответствующее снижение дозы невозможно при приеме фиксированной лекарственной комбинации (см. раздел 4.2.).

Оценка функции почек при ДКП

Исследования применения комбинации тенофовир + эмтрицитабин у ВИЧ-неинфицированных лиц с КК < 60 мл/мин не проводились, поэтому прием препарата в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

данной популяции не рекомендован. Если концентрация фосфата в плазме крови составляет < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или КК у любого пациента, принимающего комбинацию тенофовир + эмтрицитабин в качестве ДКП, снижен до < 60 мл/мин, следует в течение недели повторно оценить функцию почек, включая определение концентрации глюкозы и содержания калия в плазме крови и концентрации глюкозы в моче (см. раздел 4.8.). Следует обсудить вопрос о прерывании приема комбинации тенофовир + эмтрицитабин у пациентов с КК, сниженным до < 60 мл/мин, или снижением концентрации фосфатов в сыворотке крови до < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Кроме того, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения комбинацией тенофовир + эмтрицитабин в случае прогрессирующего ухудшения функции почек, если никаких других причин не обнаружено.

Воздействие на костную ткань

Различного рода патологические изменения со стороны костной ткани, такие как остеомаляция, которая может проявляться в виде стойкой или усиливающейся боли в костях и которая в редких случаях может способствовать переломам, могут быть связаны с проксимальной тубулопатией, вызванной применением тенофовира дизопроксила (см. раздел 4.8.).

Тенофовира дизопроксил также может вызывать снижение минеральной плотности костей (МПК).

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

Лечение ВИЧ-1 инфекции

В контролируемом 144-недельном клиническом исследовании по сравнению тенофовира дизопроксила со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавирензом среди ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, в обеих группах наблюдались небольшие снижения МПК в области бедренной кости и позвоночника. Снижение МПК позвоночника и изменения от исходных показателей биомаркеров метаболизма костной ткани были достоверно более выраженными в группе тенофовира на 144 неделе. Снижение МПК бедренной кости было достоверно более выраженным в этой группе до 96 недель. Однако в течение 144 недель не наблюдалось повышения риска переломов или признаков клинически значимых патологий костной ткани.

В других исследованиях (проспективных и межгрупповых) наиболее выраженные снижения МПК наблюдали у пациентов, принимавших тенофовира дизопроксил в составе схемы, содержащей усиленный ингибитор протеаз. В целом ввиду различного рода патологических нарушений, наблюдающихся со стороны костной ткани и связанных с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

применением тенофовира дизопроксила, а также в связи с ограниченным количеством долгосрочных данных о влиянии тенофовира дизопроксила на здоровье костей и риск развития переломов, следует рассмотреть альтернативные схемы лечения пациентов с остеопорозом, у которых имеется высокий риск развития переломов.

ДКП

В клинических исследованиях ВИЧ-неинфицированных лиц наблюдали незначительные снижения МПК. В исследовании с участием 498 мужчин средние изменения МПК по сравнению с исходным уровнем через 24 недели колебались от −0,4 % до −1,0 % для бедренной кости, позвоночника, шейки бедра и вертела у мужчин, ежедневно получавших комбинацию тенофовир + эмтрицитабин в качестве профилактики (n = 247) или плацебо (n = 251).

Масса тела и метаболические параметры

В ходе антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, концентрации липидов в плазме крови и глюкозы в крови. Эти изменения частично могут быть обусловлены контролем заболевания и стилем жизни. Что касается липидов, в некоторых случаях повышение их концентрации свидетельствует об эффективности лечения; в то время как убедительных доказательств, связывающих увеличение массы тела с какой-либо конкретной схемой лечения, нет. Контроль концентрации липидов и глюкозы крови проводится в соответствии с общепринятыми протоколами лечения ВИЧ-инфекции. Расстройства липидного обмена следует контролировать принятыми в клинической практике методами.

Митохондриальные нарушения после внутриутробного воздействия препарата

Аналоги нуклеозидов и аналоги нуклеотидов могут влиять на митохондриальную функцию в различной степени, и наиболее выражено это влияние при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Поступали сообщения о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов, – в основном это касается схем лечения с зидовудином. Основными нежелательными явлениями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти явления часто носят кратковременный характер. Изредка поступали сообщения о некоторых неврологических нарушениях, которые начинались позднее (гипертонус, судороги, аномальное поведение). На сегодняшний день неизвестно, являются ли неврологические нарушения временными или постоянными. Полученные данные необходимо учитывать для каждого ребенка, перенесшего внутриутробное воздействие нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, у которого есть

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

серьезные клинические проявления неизвестной этиологии, особенно неврологического характера. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации, согласно которым ВИЧ-положительным беременным женщинам необходимо проведение антиретровирусной терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

В начале антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может возникнуть воспалительная реакция на возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций и привести к тяжелым клиническим состояниям или усилению выраженности симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала лечения. Примерами могут служить цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. Следует отслеживать любые симптомы воспаления и в случае необходимости своевременно назначить лечение.

Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), сопровождавших реактивацию иммунитета, однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

Оппортунистические инфекции

ВИЧ-1-инфицированные пациенты, получающие комбинацию тенофовир + эмтрицитабин или любой другой антиретровирусный препарат, могут иметь клинические проявления оппортунистических инфекций или осложнения ВИЧ-инфекции, в связи с этим должны регулярно наблюдаться у врача, имеющего опыт в лечении ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Остеонекроз

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

Совместное назначение с другими лекарственными препаратами

Не следует применять комбинацию тенофовир + эмтрицитабин при одновременном или недавнем назначении нефротоксичного лекарственного препарата (см. раздел 4.5.). Если

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

такого применения избежать невозможно, следует еженедельно контролировать почечную функцию.

Были зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности после начала терапии высокой дозой или несколькими НПВП у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получавших тенофовира дизопроксил и имеющих факторы риска почечной дисфункции. Почечная функция должна контролироваться надлежащим образом при совместном применении комбинации тенофовир + эмтрицитабин и НПВП.

Высокий риск нарушений функции почек был зарегистрирован у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получавших тенофовира дизопроксил в сочетании с ингибитором протеазы, усиленным ритонавиром или кобицистатом. Таким пациентам требуется тщательный мониторинг функции почек (см. раздел 4.5.). У ВИЧ-1-инфицированных пациентов с факторами риска нарушения функции почек совместный прием тенофовира дизопроксила с усиленным ингибитором протеазы должен быть тщательно проанализирован.

Не следует применять комбинацию тенофовир + эмтрицитабин одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид или другие аналоги цитидина, такие как ламивудин (см. раздел 4.5.). Не следует применять комбинацию тенофовир + эмтрицитабин одновременно с адефовира дипивоксилом.

Совместное применение с ледипасвиром и софосбувиром, софосбувиром и велпатасвиром или софосбувиром, велпатасвиром и воксилапревиром

Показано, что совместное применение тенофовира дизопроксила и ледипасвира/софосбувира, софосбувира/велпатасвира или софосбувира/велпатасвира/воксилапревира повышает концентрацию тенофовира в плазме крови, особенно при их применении со схемами лечения ВИЧ-инфекции, включающими тенофовира дизопроксил и фармакокинетический усилитель (ритонавир или кобицистат).

Безопасность тенофовира дизопроксила при его совместном приеме с ледипасвиром/софосбувиром, софосбувиром/велпатасвиром или софосбувиром/велпатасвиром/воксилапревиром и фармакокинетическим усилителем не установлена. Необходимо анализировать потенциальный риск и преимущества, связанные с совместным назначением, особенно для пациентов с повышенным риском нарушения функции почек. Необходимо контролировать пациентов, принимающих ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир одновременно с тенофовира дизопроксилом и усиленным ингибитором ВИЧ-протеазы, на предмет нежелательных реакций, обусловленных действием тенофовира дизопроксила.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Совместный прием тенофовира дизопроксила и диданозина

Совместный прием тенофовира дизопроксила и диданозина не рекомендован (см. раздел 4.5.).

Тройная нуклеозидная терапия

Есть сообщения о высокой частоте отсутствия вирусологического ответа и появлении резистентности у пациентов с начальной стадией ВИЧ-инфекции при комбинированном приеме тенофовира дизопроксила, ламивудина и абакавира, а также ламивудина с диданозином при схеме приема один раз в сутки. Ламивудин и эмтрицитабин имеют близкое структурное сходство, а также сходную фармакокинетику и фармакодинамику. Поэтому могут наблюдаться сходные проблемы при приеме комбинации тенофовир + эмтрицитабин с третьим нуклеозидным аналогом.

Пациенты пожилого возраста

Комбинация тенофовир + эмтрицитабин не изучалась у лиц старше 65 лет. У лиц старше 65 лет отмечается большая вероятность наличия сниженной функции почек, поэтому препарат должен назначаться с осторожностью людям старшего возраста.

Дети

Реакции со стороны почек и костей у детей и подростков

Достоверные сведения, связанные с долгосрочным воздействием тенофовира дизопроксила на почки и костную систему во время лечения инфекции ВИЧ-1 в педиатрической популяции, отсутствуют. Кроме того, обратимость нефротоксичности после прекращения приема тенофовира дизопроксила для лечения ВИЧ-1 не может быть полностью установлена.

Рекомендуется использовать междисциплинарный подход для определения соотношения «польза – риск» при применении комбинации тенофовир + эмтрицитабин для лечения ВИЧ-1 инфекции, необходим соответствующий мониторинг во время лечения (включая решение о прекращении лечения), также следует рассмотреть необходимость дополнительного лечения на индивидуальной основе.

Реакции со стороны почек

Нежелательные реакции со стороны почек, соответствующие проксимальной почечной тубулопатии, отмечались у ВИЧ-1-инфицированных пациентов детского возраста от 2 до 12 лет (см. раздел 4.8.).

Контроль функции почек

Перед началом приема комбинации тенофовир + эмтрицитабин для лечения ВИЧ-1 необходимо провести оценку функции почек (КК и концентрация фосфатов в сыворотке крови), а также необходимо осуществлять контроль во время применения, как и для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

взрослых (см. выше подраздел «Нежелательные эффекты со стороны почек и костной ткани у взрослых»).

Ведение пациентов с нарушением функции почек

Если у любого пациента детского возраста, получающего комбинацию тенофовир + эмтрицитабин, концентрация фосфатов в сыворотке крови < 3,0 мг/дл (0,96 ммоль/л), необходимо провести повторную оценку функции почек в течение одной недели, включая определение концентрации глюкозы и содержания калия в крови и концентрации глюкозы в моче (см. раздел 4.8.). При подозрении или обнаружении аномалии почек необходимо проконсультироваться с нефрологом с целью рассмотрения необходимости отмены лечения комбинацией тенофовир + эмтрицитабин. Отмена лечения комбинацией тенофовир + эмтрицитабин также должна быть рассмотрена в случае прогрессирующего снижения функции почек, когда никакая другая причина не была определена.

Совместное применение и риск нефротоксичности

Необходимо следовать тем же рекомендациям, которые применимы для взрослых (см. подраздел «Совместное назначение с другими лекарственными препаратами» выше).

Нарушение функции почек

Не рекомендуется применять комбинацию тенофовир + эмтрицитабин у лиц в возрасте от 0 до 18 лет с нарушением функции почек (см. раздел 4.2.). Не следует начинать терапию комбинацией тенофовир + эмтрицитабин у детей с нарушением функции почек, а также необходимо отменить лечение у тех пациентов детского возраста, у которых нарушение функции почек развилось в течение терапии комбинацией тенофовир + эмтрицитабин.

Воздействие на костную ткань

Применение тенофовира дизопроксила может стать причиной снижения МПК. Влияние изменения МПК, связанного с тенофовира дизопроксилом на костную ткань в отдаленной перспективе и на риск переломов в будущем в настоящее время неизвестно (см. раздел 5.1.). При обнаружении или подозрении на костную патологию при применении комбинации тенофовир + эмтрицитабин у пациентов детского возраста необходимо проконсультироваться с эндокринологом и/или нефрологом.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Препарат Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

Поскольку в препарате Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА содержится эмтрицитабин и тенофовир, все случаи лекарственного взаимодействия, выявленные с этими действующими веществами, могут возникать также при применении препарата Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА. Совместный прием эмтрицитабина вместе с тенофовиром не влиял на фармакокинетику эмтрицитабина и тенофовира в равновесном состоянии, в отличие от приема каждого препарата в отдельности.

Исследования *in vitro*, а также клинические исследования фармакокинетических взаимодействий подтвердили низкую вероятность CYP450-опосредованных взаимодействий между эмтрицитабином и тенофовиром с другими лекарственными препаратами.

Одновременное применение не рекомендовано

Комбинацию тенофовир + эмтрицитабин не следует применять одновременно с другими препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид или другие цитидиновые аналоги, такие как ламивудин (см. раздел 4.4.).

Комбинацию тенофовир + эмтрицитабин не следует применять одновременно с адефовира дипивоксилом.

Диданозин

Одновременное применение комбинации тенофовир + эмтрицитабин и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.4. и Таблицу 2).

Лекарственные средства, которые выводятся почками

Поскольку эмтрицитабин и тенофовир выводятся преимущественно почками, одновременное применение комбинации тенофовир + эмтрицитабин с лекарственными препаратами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию (например, с цидофовиром), может повысить концентрацию в сыворотке крови эмтрицитабина, тенофовира и/или совместно назначаемых лекарственных препаратов.

Необходимо избегать применения комбинации тенофовир + эмтрицитабин с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных препаратов (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2) (см. раздел 4.4.).

Другие взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Взаимодействия между комбинацией тенофовир + эмтрицитабин или ее отдельными компонентами и другими лекарственными препаратами представлены ниже в Таблице 2 (увеличение обозначено «↑», уменьшение – «↓», отсутствие изменений – «↔», два раза в сутки – «b.i.d.», и один раз в сутки – «q.d.»). При наличии 90 % доверительного интервала (ДИ) он указан в скобках.

Таблица 2

Взаимодействие между комбинацией тенофовир + эмтрицитабин или ее отдельными компонентами и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение площади под кривой «концентрация-время» (AUC), максимальной (C_{max}), минимальной (C_{min}) концентрации с 90 % доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с комбинацией тенофовир + эмтрицитабин (245 мг тенофовира дизопроксила + 200 мг эмтрицитабина)**
Противоинфекционные		
Антиретровирусные средства		
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/Ритонавир/Тенофовира дизопроксил (300 мг q.d./100 мг q.d./245 мг q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 – ↓ 3) C_{max}: ↓ 28 % (↓ 50 – ↑ 5) C_{min}: ↓ 26 % (↓ 46 – ↑ 10) Тенофовир: AUC: ↑ 37 % C_{max}: ↑ 34 % C_{min}: ↑ 29 %	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел 4.4.).
Атазанавир/Ритонавир/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир/Ритонавир/Тенофовира дизопроксил (300 мг q.d./100 мг q.d./245 мг q.d.)	Дарунавир: AUC: ↔ C_{min}: ↔	Коррекции дозы не требуется. Повышенная экспозиция тенофовира

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %	может усиливать побочные реакции, связанные с тенофовиром, в том числе нарушение работы почек.
Дарунавир/Ритонавир/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Следует тщательно контролировать функцию почек (см. раздел 4.4.).
Лопинавир/Ритонавир/Тенофовира дизопроксил (400 мг b.i.d./100 мг b.i.d./245 мг q.d.)	Лопинавир/Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 – ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 % (↑ 37 – ↑ 66)	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел 4.4.).
Лопинавир/Ритонавир/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Диданозин/Тенофовира дизопроксил	Одновременное применение тенофовира и диданозина приводит к 40–60 % повышению системной экспозиции диданозина.	Одновременное применение комбинации тенофовир + эмтрицитабин и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.4.).
Диданозин/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Повышение системной экспозиции диданозина может усиливать нежелательные реакции, обусловленные диданозином. Сообщалось о нечастых, иногда летальных, случаях панкреатита и лактоацидоза. Одновременное введение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг в сутки было

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно, в связи с межклеточным взаимодействием, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Уменьшение дозировки диданозина до 250 мг, которая вводится вместе с тенофовиром, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологически неудачного лечения при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.
Ламивудин/Тенофовира дизопроксил	Ламивудин: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 – ↑ 15) C_{max}: ↓ 24 % (↓ 44 – ↓ 12) C_{min}: НВ Тенофовир: AUC: ↓ 4 % (↓ 15 – ↑ 8) C_{max}: ↑ 102 % (↓ 96 – ↑ 108) C_{min}: НВ	Ламивудин и комбинацию тенофовир + эмтрицитабин нельзя назначать одновременно (см. раздел 4.4.).
Эфавиренз/Тенофовира дизопроксил	Эфавиренз: AUC: ↓ 4 % (↓ 7 – ↓ 1) C_{max}: ↓ 4 % (↓ 9 – ↑ 2) C_{min}: НВ Тенофовир: AUC: ↓ 1 % (↓ 8 – ↑ 6) C_{max}: ↑ 7 % (↓ 6 – ↑ 22) C_{min}: НВ	Никакой корректировки дозы эфавиренза не требуется.
Противоинфекционные препараты		
Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита В		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Адефовира дипивоксил/Тенофовира дизопроксил	Адефовира дипивоксил: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 – ↓ 7) C_{max}: ↓ 7 % (↓ 13 – ↓ 0) C_{min}: НВ Тенофовир: AUC: ↓ 2 % (↓ 5 – ↑ 0) C_{max}: ↓ 1 % (↓ 7 – ↑ 6) C_{min}: НВ	Адефовира дипивоксил и комбинацию тенофовир + эмтрицитабин нельзя назначать одновременно (см. раздел 4.4.).
Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита С		
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) Атазанавир/Ритонавир (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)[1]	Ледипасвир: AUC: ↑ 96 % (↑ 74 – ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (↑ 54 – ↑ 84) C_{min}: ↑ 118 % (↑ 91 – ↑ 150) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 34 – ↑ 49) Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45 – ↑ 84) Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27 – ↑ 64) Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Повышенные концентрации тенофовира в плазме крови в результате совместного приема тенофовира дизопроксила, ледипасвира/софосбувира и атазанавира/ритонавира могут усилить нежелательные явления, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила при одновременном применении с ледипасвиром/софосбувиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Данную комбинацию следует применять с осторожностью, на фоне частого контроля функции почек при отсутствии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37 – ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38 – ↑ 57)	альтернативных вариантов лечения (см. раздел 4.4.).
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)[1]	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 – ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48 – ↓ 25) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34 – ↑ 63) Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 – ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54 – ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49 – ↑ 70)	Повышенные концентрации тенофовира в плазме крови в результате совместного приема тенофовира дизопроксила, ледипасвира/софосбувира и дарунавира/ритонавира могут усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила при одновременном применении с ледипасвиром/софосбувиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Данную комбинацию следует применять с осторожностью на фоне частого контроля функции почек при отсутствии альтернативых вариантов лечения (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Эфавиренз/Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (600 мг/200 мг/245 мг q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 – ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41 – ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43 – ↑ 24) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 – ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137 – ↑ 197)	Никакой корректировки дозы не рекомендовано. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел 4.4.).
Ледипасвир/Софосбувир (90мг/400мг q.d.) + Эмтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/25 мг/245 мг q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Никакой корректировки дозы не рекомендовано. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 – ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 % (↑ 74 – ↑ 110)	тщательно контролировать (см. раздел 4.4.).
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Долутегравир (50 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Долутегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин:	Никакой корректировки дозы не рекомендовано. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 – ↑ 71) C_{max}: ↑ 61 % (↑ 51 – ↑ 72) C_{min}: ↑ 115 % (↑ 105 – ↑ 126)	
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 мг q.d./l00 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (↑ 37 – ↑ 49) Велпатасвир: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 – ↑ 164) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 41 – ↑ 71) C_{min}: ↑ 301 % (↑ 257 – ↑ 350) Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % (↑ 20 – ↑ 61) Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % (↑ 15 – ↑ 44) Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	При совместном применении тенофовира дизопроксила, софосбувира/велпатасвира и атазанавира/ритонавира повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила при одновременном применении с софосбувиром/велпатасвиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Данную комбинацию следует применять с осторожностью на фоне частого контроля функции почек (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % (↑ 43 – ↑ 68) C_{min}: ↑ 39 % (↑ 31 – ↑ 48)	
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 – ↓ 20) C_{max}: ↓ 38 % (↓ 46 – ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % (↓ 35 – ↓ 11) C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 – ↑ 44) C_{max}: ↑ 55 % (↑ 45 – ↑ 66) C_{min}: ↑ 52 % (↑ 45 – ↑ 59)	При совместном применении тенофовира дизопроксила, софосбувира/велпатасвира и дарунавира/ритонавира повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила при одновременном применении с софосбувиром/велпатасвиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Данную комбинацию следует применять с осторожностью на фоне частого контроля функции почек (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 мг/200 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 – ↓ 22) C_{max}: ↓ 41 % (↓ 51 – ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % (↓ 41 – ↓ 17) C_{min}: ↑ 63 % (↑ 43 – ↑ 85) Лопинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % (↑ 27 – ↑ 57) C_{min}: ↔	При совместном применении тенофовира дизопроксила, софосбувира/велпатасвира и лопинавира/ритонавира повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила при одновременном применении с софосбувиром/велпатасвиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Данную комбинацию следует применять с осторожностью на фоне частого контроля функции почек (см. раздел 4.4.).
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Ралтегравир (400 мг b.i.d) + Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]:	Никакой корректировки дозы не рекомендовано. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % (↓ 58 – ↑ 48) Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 – ↑ 45) C_{max}: ↑ 46 % (↑ 39 – ↑ 54) C_{min}: ↑ 70 % (↑ 61 – ↑ 79)	связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел 4.4.).
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Эфавиренз/Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (600 мг/200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14 – ↑ 67) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 – ↓ 43) C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57 – ↓ 36) C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64 – ↓ 48) Эфавиренз:	Ожидается, что совместное применение софосбувира/велпатасвира и эфавиренза приведет к снижению плазменной концентрации велпатасвира. Одновременное применение софосбувира/велпатасвира с схемами, содержащими эфавиренз, не рекомендуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 – ↑ 94) C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100 – ↑ 143)	
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/25 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир:	Никакой корректировки дозы не рекомендовано. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	AUC: ↑ 40 % (↑ 34 – ↑ 46) C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33 – ↑ 55) C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76 – ↑ 92)	
Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг + 100 мг q.d.)[3] + Дарунавир (800 мг q.d.) + Ритонавир (100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (200 мг/245 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: Н/П GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: Н/П Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Воксилапревир: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ритонавир: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	При совместном применении тенофовира дизопроксила, софосбувира/велпатасвира/воксилапревира и дарунавира/ритонавира повышенная экспозиция тенофовира может усиливать нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила при одновременном применении с софосбувиром/велпатасвиром/воксилапревиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Данную комбинацию следует применять с осторожностью на фоне частого контроля функции почек (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Тенофовир: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	
Софосбувир (400 мг q.d.) + Эфавиренз/Эмтрицитабин/Тенофовира дизопроксил (600 мг/200 мг/245мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40 – ↑ 10) GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30 – ↑ 16) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8 – ↑ 45) C_{min}: ↔	Никакой корректировки дозы не требуется.
Рибавирин/Тенофовира дизопроксил	Рибавирин: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 – ↑ 32) C_{max}: ↓ 5 % (↓ 11 – ↑ 1) C_{min}: НВ	Никакой корректировки дозы рибавирина не требуется.
Противовирусные препараты против вируса герпеса		
Фамцикловир/Эмтрицитабин	Фамцикловир: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 – ↓ 1) C_{max}: ↓ 7 % (↓ 22 – ↑ 11) C_{min}: НВ Эмтрицитабин: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 – ↓ 1)	Никакой корректировки дозы фамцикловира не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	C_{max}: ↓ 11 % (↓ 20 – ↑ 1) C_{min}: НВ	
Противомикобактериальные препараты		
Рифампицин/Тенофовира дизопроксил	Тенофовир: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 – ↓ 8) C_{max}: ↓ 16 % (↓ 22 – ↓ 10) C_{min}: ↓ 15 % (↓ 12 – ↓ 9)	Никакой корректировки дозы не требуется.
Оральные контрацептивы		
Норгестимат/Этинилэстрадиол/Тенофовира дизопроксил	Норгестимат: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 – ↑ 34) C_{max}: ↓ 5 % (↓ 27 – ↑ 24) C_{min}: НВ Этинилэстрадиол: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 – ↑ 0) C_{max}: ↓ 6 % (↓ 13 – ↑ 0) C_{min}: ↓ 2 % (↓ 9 – ↑ 6)	Никакой корректировки дозы норгестимата/этинилэстрадиола не требуется.
Иммунодепрессанты		
Такролимус/Тенофовира дизопроксил/Эмтрицитабин	Такролимус: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 – ↑ 11) C_{max}: ↑ 3 %(↓ 3 – ↑ 9) C_{min}: НВ Эмтрицитабин: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 – ↓ 1) C_{max}: ↓ 11 % (↓ 17 – ↓ 5) C_{min}: НВ Тенофовир: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 – ↑ 13) C_{max}: ↑ 13 % (↑ 1 – ↑ 27) C_{min}: НВ	Никакой корректировки дозы такролимуса не требуется.
Наркотические анальгетики		
Метадон/Тенофовира дизопроксил	Метадон: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 – ↑ 13) C_{max}: ↑ 5 % (↓ 3 – ↑ 14) C_{min}: НВ	Никакой корректировки дозы метадона не требуется.

НВ = не вычислялось.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Н/П = не применимо

[1] Данные, полученные при одновременном приеме ледипасвира/софосбувира. Отсроченное во времени назначение (с интервалом в 12 часов) дало сходные результаты.

[2] Преобладающий метаболит софосбувира в системном кровообращении.

[3] Исследование, проведенное с добавлением воксилапревира 100 мг для достижения ожидаемого действия воксилапревира у пациентов, инфицированных ВГС.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Большое количество данных по применению у беременных (более чем 1000 исходов беременности), указывают на отсутствие пороков развития или токсического воздействия на плод/новорожденного, которые были бы связаны с приемом эмтрицитабина или тенофовира. Исследования на животных не указывали на токсическое воздействие эмтрицитабина и тенофовира на репродуктивную функцию. Таким образом, при необходимости может быть рассмотрена возможность применения комбинации тенофовир + эмтрицитабин во время беременности.

Лактация

Исследования показали, что эмтрицитабин и тенофовир выделяются в грудное молоко. Данные о влиянии эмтрицитабина и тенофовира на новорожденных/детей недостаточны. Поэтому не следует применять комбинацию тенофовир + эмтрицитабин в период грудного вскармливания.

В целом, женщинам, инфицированным ВИЧ, не рекомендуется грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ ребенку.

Фертильность

Не имеется данных о влиянии комбинации тенофовир + эмтрицитабин на фертильность у людей. Исследования у животных не указывают на вредное воздействие эмтрицитабина или тенофовира на фертильность.

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

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Однако пациентов, принимающих препарат, следует проинформировать, что во время лечения как эмтрицитабином, так и тенофовиром, сообщалось о головокружении. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ВИЧ-1 инфекция

Среди нежелательных реакций, возможно связанных с эмтрицитабином и/или тенофовиром, в открытом рандомизированном клиническом исследовании взрослых чаще всего сообщалось о тошноте (12 %) и диарее (7 %). Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира в этом исследовании соответствовал предыдущему опыту использования этих препаратов, когда каждый из них применялся с другими антиретровирусными препаратами.

ДКП

В ходе двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 2830 неинфицированных ВИЧ-1 взрослых лиц, которые получали комбинацию тенофовир + эмтрицитабин один раз в сутки в качестве ДКП, никаких новых нежелательных реакций в связи с приемом комбинации тенофовир + эмтрицитабин выявлено не было. Пациентов наблюдали в среднем в течение 71 и 87 недель соответственно. Наиболее частой нежелательной реакцией в группе комбинации тенофовир + эмтрицитабин одного из исследований была головная боль (1 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в рутинной клинической практике у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, рассматриваемые как возможно связанные с компонентами комбинации тенофовир + эмтрицитабин, приводятся ниже (см. Таблицу 3) по классам систем органов и частоте.

Частота встречаемости определена следующим образом: 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 (< 1/10000), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

В рамках каждой группы по частоте нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 3

Табличное резюме нежелательных реакций, ассоциированных с приемом комбинации тенофовир + эмтрицитабин и относящихся к отдельным компонентам препарата, на основании клинического исследования и пострегистрационного анализа

Частота	**Эмтрицитабин**	**Тенофовир**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Часто	Нейтропения	-
Нечасто	Анемия[2]	-
Нарушения со стороны иммунной системы		
Часто	Аллергическая реакция	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения метаболизма и питания		
Очень часто	-	Гипофосфатемия[1]
Часто	Гипергликемия, гипертриглицеридемия	-
Нечасто	-	Гипокалиемия[1]
Редко	-	Лактоацидоз
Психические нарушения		
Часто	Необычные сновидения, бессонница	-
Нарушения со стороны нервной системы		
Очень часто	Головная боль	Головокружение
Часто	Головокружение	Головная боль
Желудочно-кишечные нарушения		
Очень часто	Диарея, тошнота	Диарея, рвота, тошнота
Часто	Общее повышение активности амилазы в плазме крови, в том числе амилазы поджелудочной железы, повышение активности липазы в плазме крови, рвота, боль в животе, диспепсия	Боль в животе, вздутие, метеоризм
Нечасто	-	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Часто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови, гипербилирубинемия	Повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови
Редко	-	Жировая дистрофия печени, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Очень часто	-	Кожная сыпь
Часто	Везикулобуллезная, пустулезная, макулопапулезная сыпь, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница,	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	изменение цвета кожи (усиление пигментации)[2]	
Нечасто	Ангионевротический отек[3]	-
Редко	-	Ангионевротический отек
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Очень часто	Повышение активности креатинкиназы в плазме крови	-
Нечасто	-	Рабдомиолиз[1], мышечная слабость[1]
Редко	-	Остеомаляция (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях)[1,3], миопатия[1]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Нечасто	-	Повышение концентрации креатинина в плазме крови, протеинурия, проксимальная тубулопатия, включая синдром Фанкони
Редко	-	Почечная недостаточность (острая и хроническая), острый тубулярный некроз, нефрит (в том числе острый интерстициальный нефрит)[3], нефрогенный несахарный диабет
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Очень часто	-	Астения
Часто	Боль, астения	-

[1] Указанная нежелательная реакция может появиться как следствие проксимальной тубулопатии. В отсутствие данного состояния считается, что возникновение указанной нежелательной реакции не носит характер причинной взаимосвязи с применением тенофовира.

[2] При применении эмтрицитабина у детей анемия наблюдалась часто, а изменение цвета кожи (участки гиперпигментации) очень часто.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

[3] Нежелательная реакция была установлена во время пострегистрационного наблюдения, но не регистрировалась в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях с участием взрослых или клинических исследованиях с применением эмтрицитабина с участием ВИЧ-инфицированных детей или в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, или в расширенной программе доступа к тенофовиру. Частота определялась методом статистического расчета, исходя из общего числа пациентов, получавших эмтрицитабин в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (n = 1563) или тенофовир в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и в расширенной программе доступа (n = 7319).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Поскольку комбинация тенофовир + эмтрицитабин может привести к нарушению функции почек, рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел 4.4.). Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала или отмечалось улучшение после отмены тенофовира. Тем не менее, у некоторых ВИЧ-1-инфицированных пациентов, отмена тенофовира приводила к неполному восстановлению сниженного уровня КК. Пациенты с риском развития почечной недостаточности (например, пациенты с исходным риском почечной недостаточности, сопутствующая ВИЧ-инфекция, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами) находятся в группе повышенного риска неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену тенофовира (см. раздел 4.4.).

Лактоацидоз

Случаи лактоацидоза были зарегистрированы при применении тенофовира дизопроксила как по отдельности, так и в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Пациенты с предрасполагающими факторами, например, пациенты с декомпенсированным заболеванием печени или пациенты, применяющие сопутствующие препараты, способные вызывать лактоацидоз, подвергаются повышенному риску развития тяжелого лактоацидоза во время терапии тенофовира дизопроксилом, включая случаи с летальным исходом.

Параметры метаболизма

В ходе антиретровирусной терапии масса тела, концентрации липидов в плазме крови и глюкозы крови могут увеличиваться.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения (см. раздел 4.4.).

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, в частности у пациентов с общеизвестными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или длительным приемом комбинированной антиретровирусной терапии. Частота возникновения указанного явления неизвестна (см. раздел 4.4.).

Дети

В дополнение к нежелательным реакциям, о которых сообщалось при лечении взрослых пациентов, анемия (9,5 %) и изменение цвета кожи (31,8 %) чаще наблюдались в клинических исследованиях эмтрицитабина у детей (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет), чем у взрослых (см. раздел 4.8.).

Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов детского возраста (от 2 до < 18 лет), получавших лечение тенофовира дизопроксилом, соответствовали тем, которые наблюдались при клинических исследованиях тенофовира дизопроксила у взрослых (см. раздел 4.8.).

В клинических исследованиях ВИЧ-1-инфицированных пациентов детского возраста от 2 до < 18 лет и ВГВ инфицированных подростков в возрасте от 12 лет до < 18 лет, сообщалось о снижении МПК у пациентов, получавших тенофовира дизопроксил (см. раздел 4.4.).

89 ВИЧ-1-инфицированных пациентов детского возраста (диапазон от 2 до 15 лет) получали лечение тенофовиром дизопроксилом в среднем в течение 331 недели. Восемь (9,0 %) пациентов прекратили лечение препаратом в связи с нежелательными реакциями со стороны почек, пять лиц (5,6 %) имели лабораторные признаки, соответствовавшие тубулопатии проксимального типа, четыре из которых прекратили терапию тенофовира дизопроксилом.

Прочие особые популяции

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку тенофовир может вызывать поражение почек, взрослым пациентам с нарушением функции почек, принимающим комбинацию тенофовир + эмтрицитабин, рекомендуется постоянный контроль функции почек (см. разделы 4.2., 4.4.).

Ко-инфекция ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС

Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира у ограниченного количества ВИЧ-инфицированных пациентов, которые ко-инфицированы ВГВ или ВГС, был схож с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

профилем безопасности, который наблюдался у пациентов, инфицированных только ВИЧ. Тем не менее, как ожидалось, повышение активности АСТ и АЛТ в плазме крови у данной группы пациентов встречалось чаще, чем в общей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

Обострение гепатита после прекращения лечения

У пациентов с сопутствующим инфицированием ВГВ отмечались клинические и лабораторные признаки обострения гепатита после прекращения лечения (см. раздел 4.4.).

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

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Лечение

В случае передозировки требуется медицинское наблюдение для выявления признаков токсичности и, если необходимо, применение стандартного поддерживающего лечения.

До 30 % дозы эмтрицитабина и приблизительно 10 % дозы тенофовира могут быть выведены с помощью гемодиализа. Неизвестно, выводится ли эмтрицитабин или тенофовир путем перитонеального диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекции, комбинации

Код АТХ: J05AR03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА – это комбинированный препарат с фиксированной дозой эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила сукцината.

Эмтрицитабин – нуклеозидный аналог цитидина. Тенофовира дизопроксила сукцинат превращается в условиях *in vitro* в тенофовир, нуклеозидмонофосфат (нуклеотид) аналог аденозина монофосфата. Как эмтрицитабин, так и тенофовир проявляют специфическую активность в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и ВГВ.

Эмтрицитабин и тенофовир фосфорилируются под действием внутриклеточных ферментов с образованием эмтрицитабина трифосфата и тенофовира дифосфата соответственно. В исследованиях *in vitro* было показано, что и эмтрицитабин, и тенофовир при их одновременном присутствии в клетках могут быть полностью фосфорилированы. Эмтрицитабина трифосфат и тенофовира дифосфат ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1 по конкурентному механизму, приводя к терминации синтеза цепи вирусной ДНК. Эмтрицитабина трифосфат, так же как и тенофовира дифосфат, является слабым ингибитором ДНК-полимераз млекопитающих; признаков их токсичности по отношению к митохондриям в условиях *in vitro* и *in vivo* не наблюдалось.

Противовирусная активность in vitro

В исследованиях *in vitro* наблюдался синергизм противовирусной активности комбинации эмтрицитабина и тенофовира. В исследованиях комбинированного приема с ингибиторами протеазы, а также с нуклеозидными и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ наблюдался аддитивный или синергетический эффект.

Резистентность

In vitro

В исследованиях *in vitro* и у некоторых ВИЧ-1-инфицированных пациентов наблюдалась устойчивость к эмтрицитабину, обусловленная развитием мутации M184V/I, или тенофовиру, в связи с мутацией K65R. Вирусные изоляты, резистентные к эмтрицитабину с мутациями M184V/I, оказались также устойчивы к ламивудину, однако оставались восприимчивы к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину. Мутация K65R также может наблюдаться при применении абакавира или диданозина и, в свою очередь, также может приводить к снижению эффекта при применении этих средств в сочетании с ламивудином, эмтрицитабином и тенофовиром. Следует избегать применения тенофовира дизопроксила у пациентов со штаммами ВИЧ-1, имеющими мутацию K65R.

Кроме того, замена K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, обусловленная тенофовиром, селектируется тенофовиром и приводит к незначительному снижению чувствительности к абакавиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

In vivo – лечение ВИЧ-1

В открытом рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, генотипирование проводилось на изолятах ВИЧ-1, полученных из плазмы всех пациентов с подтвержденной концентрацией РНК ВИЧ более 400 копий/мл на 48-й, 96-й или 144-й неделе, или на момент раннего прекращения приема исследуемого препарата.

По состоянию на 144 неделю:

- в соответствии с проведенным анализом, мутация M184V/I развилась у 2 из 19 (10,5 %) изолятов, полученных от пациентов в группе, где получали эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил и эфавиренз, и у 10 из 29 (34,5 %) изолятов, проанализированных у пациентов группы, где получали ламивудин, зидовудин и эфавиренз (значение $p < 0,05$, сравнение по точному критерию Фишера среди всех пациентов группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил, со всеми пациентами группы, где получали ламивудин + зидовудин);
- ни один из проанализированных вирусов не содержал мутации K65R или K70E;
- генотипическая резистентность к эфавирензу, главным образом мутация вируса K103N, развилась у вируса, полученного от 13 из 19 (68 %) пациентов в группе, где получали эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил и эфавиренз, в сравнении с 21 из 29 (72 %) пациентов в группе сравнения.

In vivo – ДКП

Образцы плазмы, полученные в ходе 2-х клинических исследований ВИЧ-неинфицированных пациентов, были проанализированы для 4 вариантов, экспрессирующих аминокислотные замены ВИЧ-1 (т. е. K65R, K70E, M184V и M184I), которые потенциально обеспечивают резистентность к тенофовира дизопроксилу или эмтрицитабину. В одном из исследований не выявлено никаких вариантов ВИЧ-1, экспрессирующих мутации K65R, K70E, M184V или M184I к моменту сероконверсии у пациентов, инфицированных ВИЧ-1 после включения в исследование. У 3 из 10 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией на момент включения в исследование вирусные мутации M184I и M184V обнаружены у 2 из 2 пациентов из группы, принимавшей комбинацию тенофовир + эмтрицитабин, и у 1 из 8 пациентов из группы плацебо.

В ходе другого клинического исследования не выявлено никаких вариантов ВИЧ-1, экспрессирующих мутации K65R, K70E, M184V или M184I на момент сероконверсии у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

пациентов, инфицированных ВИЧ-1 в ходе исследования. У 2 из 14 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией на момент включения в исследование и у 1 из 5 пациентов в группе, получавшей 245 мг тенофовира дизопроксила, выявлена мутация K65R ВИЧ, а у 1 из 3 пациентов из группы, принимавшей комбинацию тенофовир + эмтрицитабин, обнаружили мутацию M184V (связанную с резистентностью к эмтрицитабину).

Дети

Безопасность и эффективность комбинации тенофовир + эмтрицитабин у детей в возрасте до 12 лет не изучена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биоэквивалентность одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, содержащей комбинацию тенофовир + эмтрицитабин, и комбинации одной твердой капсулы эмтрицитабина 200 мг и одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, содержащей 245 мг тенофовира дизопроксила, при их одновременном применении, подтверждена при оценке однократного применения натощак у здоровых добровольцев. После приема внутрь комбинации тенофовир + эмтрицитабин здоровыми добровольцами эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил сукцинат быстро всасываются, а тенофовира дизопроксил сукцинат превращается в тенофовир. C_{max} эмтрицитабина и тенофовира наблюдаются в плазме крови в диапазоне от 0,5 до 3 часов после приема натощак. Прием комбинации тенофовир + эмтрицитабин с пищей приводил к задержке достижения C_{max} тенофовира приблизительно на ¾ часа и увеличению значений AUC и C_{max} тенофовира приблизительно на 35 % и 15 % соответственно при приеме с пищей с высоким или низким содержанием жиров по сравнению с приемом натощак. Для оптимизации всасывания тенофовира предпочтительно принимать комбинацию тенофовир + эмтрицитабин вместе с приемом пищи.

Распределение

После внутривенного (в/в) введения объем распределения эмтрицитабина и тенофовира составлял около 1,4 л/кг и 800 мл/кг соответственно. После приема внутрь эмтрицитабина или тенофовира дизопроксила сукцината эмтрицитабин и тенофовир свободно распределяются в организме. В условиях *in vitro* связывание эмтрицитабина с белками плазмы крови человека составляло < 4 % и не зависело от концентрации в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл. В условиях *in vitro* связывание тенофовира с белками плазмы или сыворотки крови составляло соответственно менее 0,7 и 7,2 % при концентрации тенофовира в диапазоне от 0,01 до 25 мкг/мл.

Биотрансформация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Данные о метаболизме эмтрицитабина ограничены. Известно, что эмтрицитабин подвергается окислению в тиоловой части с образованием 3'-сульфоксидных диастереоизомеров (около 9 % дозы) и конъюгатов с глюкуроновой кислотой в форме 2'-О-глюкуронида (около 4 % дозы). В исследованиях *in vitro* установлено, что ни тенофовира дизопроксил, ни тенофовир не являются субстратами изоферментов системы цитохрома Р450. В свою очередь, ни эмтрицитабин, ни тенофовир не ингибируют метаболизм лекарственных средств, происходящий с участием основных изоферментов CYP. Эмтрицитабин не ингибировал уридин 5'-дифосфоглюкуронил трансферазу (УДФ), – фермент, отвечающий за взаимосвязь с глюкуроновой кислотой.

Элиминация

Эмтрицитабин в основном выводится почками, принятая доза обнаруживается в моче (почти 86 %) и кале (около 14 %). 13 % принятой дозы эмтрицитабина обнаруживается в моче в виде трех метаболитов. Общая скорость выведения эмтрицитабина составляет 307 мл/мин. После приема внутрь период полувыведения (T½) эмтрицитабина составляет около 10 часов.

Тенофовир главным образом выводится почками, как путем фильтрации, так и с помощью системы активного канальцевого транспорта. Примерно 70–80 % от введенной дозы экскретируется в неизмененном виде почками после в/в применения. Наблюдаемый клиренс тенофовира составлял в среднем около 307 мл/мин. Почечный клиренс составлял примерно 210 мл/мин, что превышает скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Это указывает на то, что активная канальцевая секреция является важной частью процесса выведения тенофовира. После приема внутрь T½ тенофовира составляет приблизительно 12–18 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетику эмтрицитабина или тенофовира у пациентов пожилого возраста (в возрасте старше 65 лет) не изучали.

Пол

Фармакокинетика эмтрицитабина и тенофовира (применяемого в форме тенофовира дизопроксила) у пациентов мужского и женского пола сходна.

Раса

Не обнаружено клинически значимых различий фармакокинетики эмтрицитабина у представителей с разным этническим происхождением. Особенности фармакокинетики тенофовира (применяемого в форме тенофовира дизопроксила) у представителей разных этнических групп не изучались.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушение функции почек

Существуют немногочисленные данные по фармакокинетике эмтрицитабина и тенофовира у пациентов с нарушением функции почек после одновременного приема отдельных препаратов или в составе комбинации тенофовир + эмтрицитабин. Фармакокинетические параметры определяли при однократном приеме 200 мг эмтрицитабина или 245 мг тенофовира дизопроксила добровольцами с нарушениями функции почек различной степени тяжести при отсутствии инфицирования ВИЧ. Степень тяжести нарушения функции почек определяли по величине КК (функция почек не нарушена, если КК > 80 мл/мин, легкое нарушение – если КК составляет 50–79 мл/мин, нарушение средней степени – при КК 30–49 мл/мин и тяжелое нарушение – при КК 10–29 мл/мин).

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

Средние значения (% CV) экспозиции тенофовира повышаются от 2185 нг·ч/мл (12 %) у пациентов с нормальной функцией почек до 3064 нг·ч/мл (30 %), 6009 нг·ч/мл (42 %) и 15985 нг·ч/мл (45 %) у добровольцев с легкими, средней степени и тяжелыми нарушениями функции почек соответственно.

Предполагается, что увеличение интервала между приемом доз комбинации тенофовир + эмтрицитабин у ВИЧ-1-инфицированных пациентов с нарушением функции почек средней степени вызовет повышение пиковых концентраций в плазме крови и снижение уровней C_{min}, если сравнивать с пациентами с нормальной функцией почек.

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

Было проведено небольшое клиническое исследование по оценке безопасности, противовирусной активности и фармакокинетики тенофовира дизопроксила в комбинации с эмтрицитабином у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции почек. В подгруппе пациентов с исходным КК 50–60 мл/мин прием препарата один раз в сутки приводил к 2–4 разовому повышению экспозиции тенофовира и ухудшению функции почек.

Исследования фармакокинетики эмтрицитабина и тенофовира (применяемого в форме тенофовира дизопроксила) у детей с нарушением функции почек не проводились.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Отсутствуют данные, на основании которых можно составить рекомендации, касающиеся дозирования (см. разделы 4.2., 4.4.).

Нарушение функции печени

Фармакокинетика комбинации тенофовир + эмтрицитабин у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов, неинфицированных ВГВ, с различной степенью печеночной недостаточности не исследовалась. В целом фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов, инфицированных ВГВ, была аналогична фармакокинетике у здоровых и ВИЧ-инфицированных пациентов.

Разовая доза 245 мг тенофовира дизопроксила принималась пациентами, неинфицированными ВИЧ, с нарушением функции печени различной степени по классификации Чайлд-Пью. У пациентов с нарушением функции печени существенных изменений параметров фармакокинетики тенофовира не отмечалось, что предполагает отсутствие необходимости в коррекции дозы. Средние значения (% CV) C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ тенофовира составляли 223 (34,8 %) нг/мл и 2050 (50,8 %) нг·ч/мл соответственно у лиц без нарушения функции печени, 289 (46,0 %) нг/мл и 2310 (43,5 %) нг·ч/мл у лиц с нарушением функции печени средней степени, и 305 (24,8 %) нг/мл и 2740 (44,0 %) нг·ч/мл у лиц с нарушением функции печени тяжелой степени.

Дети

Фармакокинетика комбинации тенофовир + эмтрицитабин у детей (до 18 лет) не изучалась. Фармакокинетику тенофовира в равновесном состоянии исследовали у 8 ВИЧ-инфицированных подростков (в возрасте от 12 до 18 лет) с массой тела > 35 кг и у 23 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 12 лет. Экспозиция тенофовира у детей, получавших суточные дозы тенофовира дизопроксила 245 мг внутрь или 6,5 мг/кг массы тела тенофовира дизопроксила до максимальной дозы, составлявшей 245 мг, была сходной с таковой у взрослых, получавших один раз в день дозы тенофовира дизопроксила 245 мг. Исследования фармакокинетики тенофовира дизопроксила у детей до 2 лет не проводились. В целом фармакокинетические параметры эмтрицитабина у новорожденных, детей (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет) схожи с теми, что наблюдаются у взрослых.

Ожидается, что фармакокинетические параметры эмтрицитабина и тенофовира (применяемого в форме тенофовира дизопроксила) у ВИЧ-инфицированных детей будут схожи с теми, что наблюдаются у взрослых в связи с аналогичным воздействием эмтрицитабина и тенофовира.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал прежелатинизированный

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия стеарилфумарат

Стеариновая кислота

Оболочка пленочная:

Пленкообразующая смесь

Гипромеллоза 5 сП

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 8000

Алюминиевый лак индигокармина (Е132)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

После первого вскрытия

После вскрытия флакона препарат следует хранить в течение 2 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полипропилена с влагопоглотителем (силикагелем) с контролем первого вскрытия.

По 1 или 3 флакона вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2023 № 18886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: +7 (495) 981-10-95

Факс: +7 (495) 981-10-91

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тенофовир + Эмтрицитабин - КРКА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.