ЛП-№(011312)-(РГ-RU) от 14.08.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трустива, 245 мг + 200 мг + 600 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: тенофовира дизопроксил+ эмтрицитабин+ эфавиренз.

Каждая таблетка содержит: тенофовира дизопроксила фумарат – 300 мг (в пересчете на тенофовира дизопроксил – 245 мг); эмтрицитабин – 200 мг; эфавиренз – 600 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «H» на одной стороне, и «128» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Трустива – 1 таблетка в сутки (для приема внутрь).

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

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

При прекращении терапии препаратом Трустива необходимо учитывать такие особенности, как длительный период полувыведения эфавиренза (см. раздел 5) и продолжительный период полувыведения эмтрицитабина и тенофовира из внутриклеточного пространства. Ввиду индивидуальной вариабельности выведения препарата у пациентов и возможного развития резистентности, следует соблюдать клинические рекомендации, утвержденные для лечения ВИЧ-инфекции, а также учитывать причины отмены терапии.

Коррекция дозы

Если необходим одновременный прием препарата Трустива с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и выше, может потребоваться дополнительное применение эфавиренза в дозе 200 мг/сутки (до 800 мг) (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (возраст старше 65 лет)

Коррекции дозы препарата не требуется, но применение препарата у пациентов пожилого возраста рекомендуется с осторожностью (см. раздел 4.4).

Нарушение функции почек

Препарат Трустива противопоказан пациентам с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина менее 50 мл/мин). У пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени может потребоваться увеличение интервала между приемом эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата, что не может быть достигнуто при лечении комбинированным лекарственным препаратом Трустива (см. разделы 4.4 и 5).

Нарушение функции печени

Фармакокинетика препарата Трустива у пациентов с нарушением функции печени не исследована. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью-Туркотт) лечение может проводиться без коррекции рекомендованной дозы препарата Трустива (см. разделы 4.3, 4.4 и 5). Пациентов следует держать под пристальным наблюдением для выявления нежелательных реакций, особенно неврологических симптомов, связанных с эфавирензом (см. разделы 4.3 и 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с сопутствующей инфекцией ВГВ, если они прекратили прием препарата Трустива, так как после отмены препарата есть риск обострения гепатита (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Трустива у детей в возрасте до 18 лет не установлена (см. раздел 5.2).

Способ применения

Рекомендуется прием препарата Трустива натощак, поскольку прием пищи может увеличить экспозицию эфавиренза и привести к увеличению частоты нежелательных лекарственных реакций (см. разделы 4.4 и 4.8). Для улучшения переносимости эфавиренза в связи с возможными нежелательными реакциями со стороны нервной системы, рекомендуется прием препарата перед сном (см. раздел 4.8). Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Нельзя разжевывать таблетки.

4.3. Противопоказания

1. Гиперчувствительность к тенофовира дизопроксила фумарату, эмтрицитабину, эфавирензу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
2. Тяжелое нарушение функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью-Туркотт) (см. раздел 5.2).
3. Детский возраст до 18 лет.
4. Одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда, мидазолама, триазолама, пимозида, бепридила, алкалоидов спорыньи (например, эрготамина, дигидроэрготамина, эргоновина, метилэргоновина). Конкуренция эфавиренза за цитохром P450 (CYP) 3A4 может приводить к ингибированию метаболизма и созданию потенциальной возможности для серьезных и/или угрожающих жизни побочных реакций (например, сердечной аритмии, затянувшегося седативного состояния или угнетения дыхания) (см. раздел 4.5).
5. Одновременный прием с гразопревиром/элбасвиром из-за ожидаемого значительного снижения концентрации в плазме гразопревира и элбасвира. Этот эффект возникает вследствие того, что эфавиренз индуцирует цитохром P450 (CYP) 3A4 или гликопротеин P (P-gp) и ведет к потере терапевтического эффекта гразопревира/элбасвира (см. раздел 4.5).
6. Одновременный прием вориконазола (см. раздел 4.5).
7. Одновременный прием с препаратами растительного происхождения, на основе Зверобоя продырявленного *(Hypericum perforatum)* (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

8. Назначение препарата пациентам:

- при наличии в семейном анамнезе случаев внезапной смерти или наследственного синдрома удлинения интервала QT_C на ЭКГ или других клинических состояний, сопровождающихся удлинением интервала QT_C;
- с клиническими проявлениями аритмии сердца или клинически значимой брадикардией или застойной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в анамнезе;
- с тяжелыми нарушениями электролитного баланса, например, гипокалиемией или гипомагниемией;
- с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) (см. разделы 4.2 и 4.4).

9. Совместное назначение с лекарственными препаратами, провоцирующими удлинение интервала QT_C (препараты с аритмогенным эффектом):

- антиаритмические препараты классов IA и III;
- нейролептики и антидепрессанты;
- определенные антибиотики, включая препараты, относящиеся к следующим классам: макролиды, фторхинолоны, противогрибковые препараты производные имидазола и триазола;
- некоторые неседативные антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол);
- цизаприд;
- флекаинид;
- некоторые противомалярийные препараты;
- метадон (см. разделы 4.4, 4.5 и 5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

<u>С осторожностью</u>

- у пациентов с сахарным диабетом;
- у пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет);
- у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 4.4);
- у пациентов, имеющих психические заболевания в анамнезе (см. раздел 4.4);
- у пациентов с указаниями на судороги в анамнезе (приступы или судорожный синдром) (см. раздел 4.4);
- у пациентов с указанием на заболевание печени в анамнезе, в том числе хронический активный гепатит В или С (см. раздел 4.4);
- препарат Трустива не рекомендуется к применению у пациентов с печеночной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью-Туркотт);

- у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью-Туркотт);
- у пациентов, принимающих другие лекарственные препараты, если требуется коррекция дозы препарата Трустива или других препаратов (см. раздел 4.5), включая:
  - другие препараты для лечения ВИЧ-инфекции, в том числе ингибиторы протеазы ВИЧ: *дарунавир, индинавир и маравирок*;
  - гиполипидемические лекарственные средства: *аторвастатин, правастатин, симвастатин*;
  - противосудорожные лекарственные препараты (антиконвульсанты): *карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал*;
  - средства для лечения бактериальных инфекций, включая туберкулез и СПИД, ассоциированные с активацией комплекса микобактерий *avium*: *кларитромицин, рифабутин, рифампицин*;
  - противогрибковые препараты: *итраконазол*;
  - средства для лечения малярии: *артеметер/лумефантрин*;
  - гормональные контрацептивные препараты (пероральные, парентеральные лекарственные формы и импланты);
  - *сертралин* для лечения депрессии;
  - *бупропион* для отказа от табакокурения и лечения депрессии;
  - блокаторы «медленных» кальциевых каналов: *дилтиазем*;
  - иммуносупрессанты для профилактики реакций отторжения трансплантата, такие как *циклоспорин, сиролимус* или *такролимус*;
  - анальгезирующие ненаркотические средства: *метамизол*;
  - *варфарин* или *аценокумарол* для снижения риска тромбозов.

Одновременный прием препарата Трустива не рекомендован (см. разделы 4.4 и 4.5) с:

- препаратами, содержащими те же действующие вещества (*эмтрицитабин* или *тенофовира дизопроксила фумарат*);
- препаратами, содержащими *эфавиренз*, кроме тех случаев, когда это необходимо для корректировки дозы, например с рифампицином;
- другими аналогами цитидина, такими, как *ламивудин*;
- экстрактами Гинкго двулопастного (лекарственные препараты растительного происхождения);
- *адефовира дипивоксилом* или с лекарственными препаратами, содержащими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

тенофовира алафенамид;

- *атазанавиром/ритонавиром.* Имеющихся данных недостаточно для того, чтобы дать рекомендации относительно дозировки атазанавира/ритонавира в сочетании с препаратом Трустива. Поэтому одновременное применение атазанавира/ритонавира и Трустива не рекомендуется;
- *диданозином.* Совместное назначение препарата Трустива и диданозина не рекомендовано;
- *велпатасвиром/софосбувиром* и *велпатасвиром/воксилапревиром/софосбувиром.* Совместное применение препарата Трустива и велпатасвира/софосбувира или велпатасвира/воксилапревира/софосбувира не рекомендовано;
- лекарственными препаратами, элиминация которых осуществляется через почки. Поскольку эмтрицитабин и тенофовир преимущественно выводятся почками, совместное назначение препарата Трустива с лекарственными препаратами, которые снижают функцию почек или конкурируют за активную канальцевую секрецию (например, *цидофовир*), может повышать концентрации в сыворотке эмтрицитабина, тенофовира и/или совместно назначаемых лекарственных препаратов;
- *симепревиром.* Совместное назначение симепревира и препарата Трустива не рекомендовано;
- *лопинавиром/ритонавиром.* Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препарата Трустива не рекомендуется;
- *ритонавиром в дозировке 600 мг.* Совместное назначение ритонавира в дозировке 600 мг и препарата Трустива не рекомендуется;
- *саквинавиром/ритонавиром.* Совместное назначение саквинавира/ритонавира и препарата Трустива не рекомендуется;
- *саквинавиром.* Применение препарата Трустива в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ не рекомендуется;
- *ННИОТ.* Поскольку доказано, что применение двух ННИОТ нецелесообразно с точки зрения эффективности и безопасности, совместное назначение препарата Трустива и другого ННИОТ не рекомендуется;
- *глекапревиром/пибрентасвиром:* совместное назначение глекапревира/ пибентасвира и препарата Трустива не рекомендуется.

Следует избегать применения препарата Трустива:

- у пациентов при параллельном или недавнем использовании других нефротоксичных лекарственных препаратов, например, *аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета натрия, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина,*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

цидофовира или *интерлейкина-2* (см. разделы 4.4 и 4.5);

- у пациентов, принимающих противогрибковые препараты: *позаконазол*, кроме тех случаев, когда польза для пациента превышает риск (см. раздел 4.5);
- у пациентов, принимающих противомалярийные средства: *атовахон/прогуанил* (см. раздел 4.5).

Особые указания

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Поскольку препарат Трустива является комбинированным препаратом с фиксированными дозировками трех действующих веществ, его не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими те же действующие вещества, эмтрицитабин или тенофовира дизопроксила фумарат. Препарат Трустива не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими эфавиренз, кроме тех случаев, когда требуется коррекция дозы, например, с рифампицином (см. раздел 4.2).

Поскольку эмтрицитабин является аналогом цитидина, препарат Трустива не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими, как ламивудин (см. раздел 4.5). Препарат Трустива не следует принимать одновременно с адефовира дипивоксилом или лекарственными средствами, содержащими тенофовира алафенамид.

Одновременный прием препарата Трустива и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Совместное применение препарата Трустива и велпатасвира/софосбувира или велпатасвира/воксилапревира/софосбувира не рекомендовано, поскольку ожидается снижение концентрации в плазме велпатасвира и/или воксилапревира, которое ведет к снижению терапевтического эффекта велпатасвира/софосбувира или велпатасвира/воксилапревира/софосбувира (см. раздел 4.5).

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

Одновременный прием препарата Трустива и Гинкго Билоба не рекомендуется (см. раздел 4.5).

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

У пациентов, соблюдающих режим АРТ с применением ингибиторов протеазы ВИЧ, переход на прием препарата Трустива может привести к снижению выраженности ответа на терапию (см. раздел 5). Таких пациентов нужно наблюдать на предмет возможного повышения у них вирусной нагрузки и усиления побочных эффектов, поскольку профиль

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

безопасности эфавиренза отличается от такового препаратов класса ингибиторов протеазы ВИЧ.

Оппортунистические инфекции

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

Передача ВИЧ

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

Влияние пищи

Прием препарата Трустива одновременно с пищей может увеличить экспозицию эфавиренза (см. раздел 5) и привести к увеличению частоты побочных эффектов (см. раздел 4.8). Рекомендуется принимать препарат Трустива до еды, предпочтительно на ночь.

Заболевания печени

Фармакокинетику, безопасность и эффективность препарата Трустива у пациентов с серьезными заболеваниями печени не изучали (см. раздел 5). Препарат Трустива противопоказан у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.3) и не рекомендуется пациентам с нарушениями функции печени средней степени. Поскольку эфавиренз метаболизируется, главным образом, с участием изоферментов системы цитохрома (CYP), у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени применение препарата Трустива рекомендуется с осторожностью.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с легкой степенью печеночной недостаточности для мониторинга побочных эффектов, обусловленных приемом эфавиренза, особенно со стороны нервной системы. Необходим регулярный лабораторный контроль для оценки функции печени (см. раздел 4.2).

У пациентов с ранее диагностированными заболеваниями печени, включая хронический активный гепатит, при комбинированной АРТ нарушения функции печени могут наблюдаться более часто, состояние таких пациентов следует контролировать в соответствии со стандартной практикой. Если наблюдается усугубление заболевания печени, или если имеет место повышение «печеночных» трансаминаз более, чем в 5 раз от верхней границы нормы, необходимо провести оценку риска токсических эффектов и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ожидаемой пользы применения препарата Трустива. У таких пациентов может потребоваться перерыв или отмена лечения (см. раздел 4.8).

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

Нарушения функции печени

В течение пострегистрационного периода так же поступали сообщения о развитии печеночной недостаточности у пациентов, у которых не было заболеваний печени в анамнезе, а также других определяемых факторов риска (см. раздел 4.8).

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

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

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

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

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

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

Нарушения психики

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нежелательные явления со стороны психики были зарегистрированы у пациентов, получавших эфавиренз. Пациенты, у которых наблюдались психические расстройства в анамнезе, подвержены большему риску развития серьезных побочных реакций со стороны психики. В частности, тяжелая депрессия отмечалась более часто у пациентов с депрессией в анамнезе. При применении комбинации тенофовир+эмтрицитабин+эфавиренз в пострегистрационном периоде сообщали о тяжелой депрессии, смерти в результате самоубийства, бреде и психозоподобном поведении. Пациенты должны быть проинформированы о том, что при возникновении у них таких симптомов, как депрессия, психоз или суицидальные мысли, они должны немедленно обратиться к врачу для оценки возможной связи данных симптомов с приемом эфавиренза; при установлении такой связи необходимо определить, превосходит ли польза от применения препарата потенциальный риск (см. раздел 4.8).

Симптомы со стороны нервной системы

Симптомы, включая, но, не ограничиваясь, головокружение, бессонницу, сонливость, нарушение концентрации внимания и необычные сновидения, часто наблюдались в клинических исследованиях у пациентов, получавших эфавиренз в дозе 600 мг ежедневно. Головокружение также наблюдалось в клинических исследованиях эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата. Головная боль возникала в клинических исследованиях эмтрицитабина (см раздел 4.8). Неврологические симптомы, связанные с эфавирензом, обычно начинаются в течение первых двух дней лечения и прекращаются в течение первых 2-4 недель. Пациентов следует информировать о том, что возникающие часто неврологические симптомы носят преходящий характер, исчезают при продолжении лечения, и не прогнозируют развития более редких нарушений со стороны психики при дальнейшем лечении.

Судороги

Судороги наблюдались у пациентов, принимающих эфавиренз, как правило, имевших судороги в анамнезе. Пациентам, которые получают сопутствующие противосудорожные средства, метаболизирующиеся печенью, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал, следует периодически определять концентрации этих препаратов в крови (см. раздел 4.5). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Трустива всем пациентам, имеющим судороги в анамнезе.

Нарушение функции почек

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени требуется коррекция дозы эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата, которая не может быть достигнута при применении комбинированного лекарственного препарата (см. разделы 4.2 и 5). Применение препарата Трустива следует избегать при одновременном или недавнем применении нефротоксических препаратов. В тех случаях, когда одновременного применения препарата Трустива и нефротоксических препаратов (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета натрия, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира, интерлейкина-2) избежать не удается, необходим еженедельный контроль функции почек (см. раздел 4.5).

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

При применении в клинической практике тенофовира дизопроксила фумарата сообщали о развитии почечной недостаточности, нарушении функции почек, повышении креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии, включая синдром Фанкони (см. раздел 4.8). Рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина у всех пациентов до начала лечения препаратом Трустива, контролировать функцию почек (клиренс креатинина и уровень фосфата в крови) через 2-4 недели от начала лечения, через 3 месяца и в дальнейшем каждые 3-6 месяцев у пациентов без факторов риска развития почечных заболеваний. У пациентов с нарушением функции почек в анамнезе или при наличии риска его развития необходим более частый контроль функции почек.

Если концентрация фосфата в сыворотке крови составляет менее 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или клиренс креатинина менее 50 мл/мин, повторную оценку функции почек следует проводить в течение одной недели, включая определение концентрации глюкозы и калия в крови, глюкозы в моче (проксимальная тубулопатия, см раздел 4.8). Поскольку препарат Трустива – комбинированный препарат, и невозможно принимать его отдельные компоненты с различным интервалом времени, лечение препаратом Трустива должно быть приостановлено у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин или концентрацией фосфата в сыворотке крови менее 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Рассмотреть необходимость перерыва в лечении препаратом Трустива следует при прогрессирующем снижении функции почек без очевидной причины. Если требуется отмена одного из компонентов, входящих в состав препарата Трустива, или требуется коррекция дозы одного из

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

компонентов, следует применять монокомпонентные препараты эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата.

Влияние на функцию костной ткани

Патологические изменения в костях, такие как остеомаляция, которые могут проявляться в виде постоянной или усугубляющейся боли в костях и которые могут изредка приводить к переломам, могут быть связаны с проксимальной тубулопатией почек, вызванной приемом тенофовира дизопроксила (см. раздел 4.8). Тенофовира дизопроксил может также вызывать снижение минеральной плотности костей (МПК). При проведении клинического исследования тенофовира дизопроксил фумарата со ставудином в комбинации с ламивудином в сравнении с эфавирензом у пациентов, ранее не получавших АРТ, в обеих группах было отмечено некоторое снижение минеральной плотности костной ткани бедра и позвоночника. При этом не было отмечено повышенного риска переломов или других клинически значимых костных аномалий. В других исследованиях (проспективных и перекрестных) наиболее выраженные изменения МПК были обнаружены у пациентов, получавших тенофовира дизопроксил фумарат в составе схемы, содержащей усиленный ингибитор протеазы. В целом, учитывая патологические изменения в костях, связанные с тенофовира дизопроксилом и недостатком долгосрочных данных о влиянии тенофовира дизопроксила на здоровье костной ткани и риск переломов для пациентов с остеопорозом, для пациентов с остеопорозом, имеющих высокий риск переломов, следует рассмотреть альтернативные схемы лечения. Если есть подозрения на наличие патологических изменений в костной ткани, или они обнаружены, необходимо обследование и консультация соответствующего специалиста.

Реакции со стороны кожи

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

для жизни кожные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона) при приеме других ННИОТ.

Масса тела и параметры метаболизма

В ходе антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, уровня липидов и концентрации глюкозы в крови. Эти изменения частично могут быть обусловлены контролем заболевания и стилем жизни. Что касается липидов, в некоторых случаях повышение их уровня свидетельствует об эффективности лечения; в то время как убедительных доказательств, связывающих увеличение массы тела с какой-либо конкретной схемой лечения, нет. Контроль уровня липидов и глюкозы крови проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена должны корректироваться в соответствии с клиническими показаниями.

Митохондриальные нарушения после внутриутробного воздействия препарата

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут в различной степени влиять на функцию митохондрий. Особенно выраженные эффекты вызывают ставудин, диданозин и зидовудин. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у детей первого года жизни с отрицательным ВИЧ-статусом, подвергшихся внутриутробному и (или) постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов, в основном при схемах лечения с применением зидовудина. Среди основных зарегистрированных нежелательных реакций отмечаются гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти изменения часто имели преходящий характер. В редких случаях были зарегистрированы отдаленные неврологические нарушения (гипертония, судороги, поведенческие нарушения). В настоящее время неизвестно, являются ли неврологические нарушения преходящими или постоянными. Полученные данные необходимо учитывать для каждого ребенка, перенесшего внутриутробное воздействие нуклеоз(т)идных аналогов, у которого есть серьезные клинические проявления неизвестной этиологии, особенно неврологического характера. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации, согласно которым ВИЧ-положительным беременным женщинам необходимо проведение антиретровирусной терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

В начале комбинированной АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиться воспалительный ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции и вызвать серьезную клиническую патологию или аггравацию симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала комбинированной АРТ. Примерами могут служить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная *(Pneumocystis jirovecii)* пневмония. Следует отслеживать любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, своевременно назначить лечение.

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

Остеонекроз

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

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

Женщины, способные к деторождению

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

Контрацепция у женщин и мужчин

В период применения препарата Трустива необходимо использовать надежные методы барьерной контрацепции в сочетании с другими методами (например, гормональными контрацептивами) (см. раздел 4.5). Поскольку эфавиренз имеет длительный период полувыведения, также необходимо использовать надежные методы контрацепции на протяжении 12 недель после прекращения лечения препаратом Трустива.

Пациенты пожилого возраста

Препарат Трустива не изучали в исследованиях у пациентов старше 65 лет. Применять препарат Трустива у пациентов старше 65 лет следует с осторожностью, поскольку в данной группе пациентов высока вероятность почечной и печеночной недостаточности (см. раздел 4.2).

Дети

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты, начинающие АРТ и пациенты с длительным опытом лечения

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

Препарат Трустива не должен назначаться пациентам, у которых предшествующая терапия антиретровирусными препаратами была неэффективной или у которых до начала терапии первой линии выявлены штаммы вирусов с мутациями, ассоциированными со значительной резистентностью к любому из трех действующих веществ препарата Трустива (см. разделы 4.4 и 5).

Пациенты с ВИЧ-1, имеющим мутации резистентности

Не рекомендуется применение препарата Трустива у пациентов с ВИЧ-1, имеющим мутации K65R, M184V/I или K103N, поскольку присутствие таких мутаций ассоциируется с резистентностью к каждому из трех действующих веществ препарата Трустива (см. раздел 5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Трустива содержит эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат, поэтому любые взаимодействия, которые наблюдались с соответствующими монокомпонентными препаратами, могут возникать также и при применении препарата Трустива. Исследования лекарственных взаимодействий для этих веществ проводились только у взрослых.

Поскольку Трустива является комбинированным препаратом с фиксированными дозировками компонентов, его не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими *эмтрицитабин* или *тенофовира дизопроксила фумарат*. Препарат Трустива не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими *эфавиренз*, кроме тех случаев, когда требуется коррекция дозы, например, при одновременном приеме с рифампицином (см. раздел 4.2).

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

Эфавиренз является индуктором изоферментов системы цитохрома P450 CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1 *in vivo*. При одновременном применении эфавиренз снижает концентрацию в плазме веществ, которые являются субстратами этих изоферментов. Эфавиренз может быть индуктором изоферментов CYP2C19 и CYP2C9; однако, ингибирование наблюдалось в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

исследованиях *in vitro*, и эффект одновременного применения с субстратами этих ферментов неясен (см. раздел 5).

Одновременный прием эфавиренза с метамизолом, который является индуктором метаболизирующих ферментов, включая CYP2B6 и CYP3A4, может вызвать снижение концентраций эфаверенза в плазме крови с потенциальным снижением клинической эффективности. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме метамизола и эфавиренза; клинический ответ и/или содержание лекарственных препаратов следует контролировать по мере необходимости.

Экспозиция эфавиренза может увеличиваться при одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами (например, *ритонавиром*) или продуктами (например, *грейпфрутовым соком*), которые ингибируют активность изоферментов CYP3A4 и CYP2B6. Одновременный прием с препаратами растительного происхождения и веществами, которые являются индукторами этих ферментов (например, *экстрактами Гинкго Билоба и Зверобоем продырявленным* (*Hypericum perforatum*)), может привести к повышению исходно сниженной концентрации эфавиренза в плазме крови. Одновременный прием с препаратами Зверобоя продырявленного противопоказан (см. раздел 4.3). Одновременный прием препарата Трустива и экстрактов Гинкго Билоба не рекомендуется (см. раздел 4.4).

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

Тест на определение каннабиноидов

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

Сочетанное применение противопоказано

Препарат Трустива нельзя применять одновременно *с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоламом, пимозидом, бепридилом* или алкалоидами спорыньи (например, *эрготамином, дигидроэрготамином, эргоновином и метилэргоновином*), так как ингибирование метаболизма этих средств может привести к серьезным, угрожающим жизни реакциям (см. раздел 4.3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Гразопревир/элбасвир: совместное применение препарата Трустива с гразопревиром/элбасвиром противопоказано потому, что может привести к потере противовирусной активности гразопревира/элбасвира (см. раздел 4.3 и Таблицу 2).

Вориконазол: одновременное применение стандартных доз эфавиренза и вориконазола противопоказано. Поскольку Трустива является комбинированным препаратом с фиксированными дозировками компонентов, доза эфавиренза не может быть изменена; поэтому вориконазол и препарат Трустива не должны применяться одновременно (см. раздел 4.3 и Таблицу 2).

Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum): одновременное применение препарата Трустива и Зверобоя продырявленного или препаратов на основе Зверобоя продырявленного противопоказано. Концентрация эфавиренза в плазме может снижаться при одновременном применении Зверобоя продырявленного в результате индукции активности метаболизирующих препарат ферментов и/или транспортных белков под действием Зверобоя. Если пациент уже принимает препараты на основе Зверобоя продырявленного, прием таких препаратов должен быть прекращен, определена вирусная нагрузка и, если возможно, концентрация эфавиренза. Концентрация эфавиренза может увеличиться после прекращения приема препаратов Зверобоя продырявленного. Индуцирующий активность ферментов эффект может сохраняться не менее двух недель после прекращения применения Зверобоя (см. раздел 4.3).

Препараты, вызывающие удлинение интервала QT: противопоказано одновременное применение препарата Трустива и препаратов, которые, вызывают удлинение интервала QT и могут приводить к возникновению желудочковой тахикардии по типу «пируэт». К таким препаратам относятся: антиаритмические препараты классов IA и III; нейролептики и антидепрессанты; определенные антибиотики, а также некоторые препараты, относящиеся к следующим классам: макролиды, фторхинолоны, противогрибковые препараты производные имидазола и триазола, некоторые неседативные антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол), цизаприд; флекаинид; некоторые противомалярийные препараты; метадон (см. раздел 4.3).

Сочетанное применение не рекомендуется

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

Диданозин: одновременное применение препарата Трустива и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.4 и Таблицу 2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Велпатасвир/софосбувир и велпатасвир/воксилапревир/софосбувир: совместное назначение препарата Трустива и велпатасвира/софосбувира или велпатасвира/воксилапревира/софосбувира не рекомендовано (см. раздел 4.4 и Таблицу 2).
Лекарственные средства, элиминация которых осуществляется через почки: так как эмтрицитабин и тенофовир элиминируются преимущественно через почки, одновременное применение препарата Трустива с лекарственными средствами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию (например, цидофовир), может увеличивать концентрации эмтрицитабина, тенофовира и/или одновременно применяемых лекарственных средств. Препарат Трустива не следует назначать одновременно или вскоре после применения нефротоксических лекарственных препаратов. Список таких препаратов включает аминогликозиды, амфотерицин B, ганцикловир, фоскарнет натрия, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2, но не ограничивается перечисленными (см. раздел 4.4).

Другие взаимодействия

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

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

Лекарственные препараты по терапевтическим областям	**Влияние на содержание препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C_{max}, C_{min} в процентах (90% доверительный интервал, если применимо), механизм**	**Рекомендации по сочетанному применению с препаратом Трустива (эфавиренз 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксила фумарат 300 мг[1])**
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Противовирусные лекарственные средства для лечения ВИЧ		
Ингибиторы протеазы ВИЧ		
Атазанавир/ритонавир/тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг 1 р/сут./100 мг 1 р/сут./300 мг 1 р/сут.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25% (↓ 42 – ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 – ↓ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 – ↓ 10) Одновременное применение атазанавира/ритонавира с тенофовиром приводит к повышению экспозиции тенофовира. Более высокие концентрации тенофовира могут привести к увеличению частоты нежелательных явлений, связанных с применением тенофовира, включая нарушения функции почек.	Одновременное применение атазанавира/ритонавира и препарата Трустива не рекомендуется.
Атазанавир/ритонавир/эфавиренз (400 мг 1 р/сут./100 мг 1 р/сут./600 мг	Атазанавир (вечером): AUC: ↔* (↓ 9% – ↑ 10%)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

1 р/сут., прием всех препаратов во время еды) Атазанавир/ритонавир/эфавиренз (400 мг 1 р/сут./200 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут., прием всех препаратов во время еды)	C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 – ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 – ↓ 51) Атазанавир (вечером): AUC: ↔*/** (↓ 10% – ↑ 26%) C_{max}: ↔*/**(↓ 5% – ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%*/**(↓ 16 – ↑ 49) (индукция CYP3A4). * при сравнении с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг 1 раз/сут вечером без эфавиренза. Такое снижение C_{min} атазанавира может отрицательно влиять на эффективность атазанавира. ** основано на историческом сравнении. Одновременное применение эфавиренза с атазанавиром/ритонавиром не рекомендуется.	
Атазанавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир/ритонавир/эфавиренз (300 мг 2 р/сут.*/100 мг 2 р/сут./ 600 мг 1 р/сут.) *дозы ниже рекомендованных; подобные же эффекты ожидаются при применении рекомендованных доз.	Дарунавир: AUC: ↓ 13% C_{min}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 15% (индукция CYP3A4) Эфавиренз: AUC: ↑ 21% C_{min}: ↑ 17% C_{max}: ↑ 15% (ингибирование CYP3A4)	Применение препарата Трустива в комбинации с дарунавиром/ритонавиром 800/100 мг 1 раз в день может привести к субоптимальной минимальной концентрации C_{min} дарунавира. Если препарат Трустива применяют в комбинации с дарунавиром/ритонавиром. необходимо следовать схеме лечения дарунавир/ритонавир 600/100 мг два раза в день. Дарунавир/ритонавир следует применять с осторожностью в комбинации с препаратом Трустива. См. раздел препараты группы ритонавира ниже. Может быть назначен контроль функции почек, особенно у пациентов с серьезными системными или почечными заболеваниями, или у пациентов, принимающих нефротоксические средства.
Дарунавир/ритонавир/тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг 2 р/сут.*/100 мг 2 р/сут./ 300 мг 1 р/сут.) * дозы ниже рекомендованных	Дарунавир: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	
Дарунавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось. Учитывая различные пути элиминации, лекарственное взаимодействие не ожидается.	
Фосампренавир/ритонавир/эфавиренз (700 мг 2 р/сут./100 мг 2 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Нет клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.	Препарат Трустива и фосампренавир/ритонавир могут применяться одновременно без коррекции дозы. См. раздел препараты группы ритонавира ниже.
Фосампренавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Фосампренавир/ритонавир/тенофовир	Взаимодействие не изучалось.	
Индинавир/эфавиренз (800 мг каждые 8ч/200 мг 1 р/сут.)	Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Индинавир: AUC: ↓ 31% (↓ 8 – ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% Одинаковое снижение экспозиции индинавира наблюдалось при введении доз индинавира 1000 мг каждые 8ч с эфавирензом 600 мг 1 раз в сутки (индукция CYP3A4) Об одновременном применении эфавиренза с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибиторами протеазы ВИЧ см. раздел по ритонавиру ниже.	Данных для разработки рекомендаций по дозированию индинавира в комбинации с препаратом Трустива не достаточно. Хотя клиническая значимость снижения концентраций индинавира не установлена, величину наблюдаемого фармакокинетического взаимодействия следует принимать во внимание при назначении лечения, включающего эфавиренз, компонент препарата Трустива, и индинавир.
Индинавир/эмтрицитабин (800 мг каждые 8ч/200 мг 1 р/сут.)	Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Индинавир/тенофовира дизопроксила фумарат (800 мг каждые 8ч/300 мг 1 р/сут.)	Индинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Лопинавир/ритонавир/тенофовира дизопроксила фумарат (400 мг 2 р/сут./100 мг 2 р/сут./300 мг 1 р/сут.)	Лопинавир/ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ $C_{min:}$ ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32% (↑ 25 – ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51% (↑ 37 – ↑ 66) Более высокие концентрации тенофовира могут вызвать связанные с действием этого препарата нежелательные явления, в том числе нарушения функции почек.	Данных для разработки рекомендаций по дозированию лопинавира/ритонавира при применении в комбинации с препаратом Трустива недостаточно. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и препарата Трустива не рекомендуется.
Лопинавир/ритонавир мягкие капсулы или раствор для применения внутрь/эфавиренз	Значительное снижение экспозиции лопинавира требует коррекции дозы лопинавира/ритонавира. При применении в комбинации с эфавирензом и двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. 533/133 мг лопинавира/ритонавира (мягкие капсулы) дважды в день, концентрации в плазме лопинавира были такими же, как при применении лопинавира/ритонавира (мягкие капсулы) 400/100 мг дважды в день без эфавиренза (данные предыдущих исследований). Концентрации лопинавира: ↓ 30%-40%	
Лопинавир/ритонавир таблетки /эфавиренз (400/100 мг 2 р/сут./600 мг 1 р/сут.) (500/125 мг 2 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Концентрации лопинавира: одинаковы с таковыми при применении лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в день без эфавиренза. Коррекция дозы лопинавира/ритонавира необходима при одновременном применении эфавиренза. Для одновременного применения эфавиренза с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибитором протеазы ВИЧ см. раздел по ритонавиру ниже.	
Лопинавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ритонавир/эфавиренз (500 мг 2 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Ритонавир: Утро AUC: ↑ 18% (↑ 6 – ↑ 33) Вечер AUC: ↔ Утро C_{max}: ↑ 24% (↑ 12 – ↑ 38) Вечер C_{max}: ↔ Утро C_{max}: ↑ 42% (↑ 9 – ↑ 86) Вечер C_{min}: ↑ 24% (↑ 3 – ↑ 50) Эфавиренз: AUC: ↑ 21% (↑ 10 – ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 – ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 – ↑ 46) (ингибирование CYP-опосредованного окислительного метаболизма) Плохая переносимость была у комбинации эфавиренза с ритонавиром 500 мг или 600 мг 2 раза в день (возникали головокружение, тошнота, парестезии и повышение активности печеночных ферментов). Не достаточно данных о переносимости эфавиренза с низкими дозами ритонавира (100 мг один или два раза в день).	Одновременное применение ритонавира в дозах 600 мг и препарата Трустива не рекомендуется. При одновременном применении препарата Трустива с низкими дозами ритонавира возможно увеличение частоты неблагоприятных явлений, связанных с действием эфавиренза, в результате фармакодинамического взаимодействия.
Ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ритонавир/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Саквинавир/ритонавир/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Информация по одновременному применению эфавиренза с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибитором протеазы ВИЧ представлена в разделе по ритонавиру выше.	Данных для разработки рекомендаций по дозированию саквинавира/ритонавира при применении в комбинации с препаратом Трустива недостаточно. Одновременное применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Саквинавир/ритонавир/тенофовира дизопроксила фумарат	Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не было отмечено при одновременном применении тенофовира дизопроксила фумарата с ритонавиром, усиленным саквинавиром.	саквинавира/ритонавира и препарата Трустива не рекомендуется. Применение препарата Трустива в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы ВИЧ не рекомендуется.
Саквинавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Антагонисты CCR5 рецепторов		
Маравирок/эфавиренз (100 мг 2 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Маравирок: AUC_{12h}: ↓ 45% (↓ 38 – ↓ 51) C_{max}: ↓ 51% (↓ 37 – ↓ 62) Концентрации эфавиренза не измерялись, никакого эффекта не ожидается.	См. инструкции по медицинскому применению для лекарственных препаратов, содержащих маравирок.
Маравирок/тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг 2 р/сут./300 мг 1 р/сут.)	Маравирок: AUC_{12h}: ↔ C_{max}: ↔ Концентрации тенофовира не измерялись, никакого эффекта не ожидается.	
Маравирок/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир/эфавиренз (400 мг однократная доза /–)	Ралтегравир: AUC: ↓ 36% C_{12h}: ↓ 21% C_{max}: ↓ 36% (индукция UGT1A1 уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы)	При одновременном применении с препаратом Трустива коррекции дозы ралтегравира не требуется.
Ралтегравир/тенофовира дизопроксила фумарат (400 мг 2 р/сут./–)	Ралтегравир: AUC: ↑ 49% C_{12h}: ↑ 3% C_{max}: ↑ 64% (механизм взаимодействия неизвестен) Тенофовир: AUC: ↓ 10% C_{12h}: ↓ 13% C_{max}: ↓ 23%	
Ралтегравир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
НИОТ/эфавиренз	Специальные исследования взаимодействия не проводились с эфавирензом и другими НИОТ, кроме ламивудина, зидовудина и тенофовира дизопроксила фумарата. Клинически значимые взаимодействия не обнаружены и не ожидаются, так как НИОТ и эфавиренз метаболизируются различными путями, маловероятно, что они будут конкурировать за одни и те же метаболизирующие ферменты и пути выведения.	Из-за сходства между ламивудином и эмтрицитабином, компонентом препарата Трустива, препарат Трустива не следует вводить одновременно с ламивудином (см. раздел 4.4).
ННИОТ/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.	Поскольку применение двух препаратов, относящихся к классу ННИОТ не благоприятно по соотношению польза-риск, одновременное применение препарата Трустива и другого ННИОТ не рекомендуется.
Диданозин/тенофовира дизопроксила фумарат	Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина приводит к увеличению экспозиции диданозина на 40-60%.	Одновременное применение препарата Трустива и диданозина не рекомендуется. Повышенная системная экспозиция диданозина может усилить побочные реакции, связанные с диданозином. В редких случаях сообщалось о развитии панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом. Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина в дозе 400 мг ежедневно было связано со значительным снижением числа CD4 клеток, возможно, из-за
Диданозин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось.	
Диданозин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

		внутриклеточного взаимодействия с увеличением уровня фосфорилированного (т.е. активного) диданозина. При применении сниженной дозы диданозина 250 мг в комбинации с тенофовира дизопроксилом сообщалось о частых случаях вирусологической неудачи на фоне применения нескольких проверенных комбинаций для лечения ВИЧ-1 инфекции.
Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита С		
Гразопревир/элбасвир/эфавиренз	Гразопревир: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (индукция CYP3A4 или P-gp – влияние на концентрацию гразопревира) Элбасвир: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (индукция CYP3A4 или P-gp – влияние на концентрацию элбасвира) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔	Одновременный прием препарата Трустива вместе с гразопревиром/элбасвиром противопоказан вследствие возможной потери терапевтического эффекта гразопревира/элбасвира. Этот эффект связан со значительным снижением концентрации гразопревира/элбасвира в плазме из-за индукции CYP3A4 или P-gp (см. инструкцию по медицинскому применению гразопревира/элбасвира).
Глекапревир/Пибрентасвир/Эфавиренз	Ожидается: Глекапревир: ↓ Пибрентасвир: ↓	Одновременный прием глекапревира/пибентасвира с эфавирензом, одним из действующих веществ препарата Трустива, может значительно снизить концентрацию глекапревира и пибрентасвира в плазме, приводя к снижению терапевтического эффекта. Совместный прием глекапревира/пибрентасвира с препаратом Трустива не рекомендуется. Для получения дополнительной информации см. инструкцию по применению препарата глекапревир/пибрентасвир.
Ледипасвир/софосбувир (90 мг/400 мг 1 р/сут.) + эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/300 мг 1 р/сут.)	Ледипасвир: AUC: ↓ 34% (↓ 41 – ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 – ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 – ↑ 24) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98% (↑ 77 – ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 – ↑ 197)	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение концентрации тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения функции почек. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).
Велпатасвир/софосбувир (100 мг/400 мг р/сут.) + эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/300 мг р/сут.)	Велпатасвир: AUC: ↓ 53% (↓ 61 – ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 – ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 – ↓ 48) Софосбувир: AUC: ↔	При совместном применении препарата Трустива с велпатасвиром/софосбувиром или с велпатасвиром/воксилапревиром/софосбувиром снижается концентрация велпатасвира и воксилапревира в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 – ↑ 67) GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81% (↑ 68 – ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 – ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 – ↑ 143)	плазме. Совместное применение препарата Трустива с велпатасвиром/софосбувиром или велпатасвиром/воксилапревиром/софосбувиром не рекомендуется (см. раздел 4.4).
Велпатасвир/воксилапревир/софосбувир (100 мг/100 мг/400 мг р/сут.) + эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/245 мг р/сут.)	Взаимодействие изучено только для велпатасвира/софосбувира Предполагается: Воксилапревир: ↓	
Софосбувир (400 мг р/сут.) + эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/300 мг р/сут.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 – ↓ 10) GS-331007[1]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 – ↓ 16) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 – ↑ 45) C_{min}: ↔	При совместном применении препарата Трустива с софосбувиром коррекции дозы не требуется.
Симепревир/эфавиренз (150 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Симепревир: AUC: ↓ 71% (↓ 67 – ↓ 74) C_{max}: ↓ 51% (↓ 46 – ↓ 56) C_{min}: ↓ 91% (↓ 88 – ↓92) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Отсутствие эффекта (↔) соответствует снижению среднего соотношения на ≤ 20% или увеличению среднего соотношения на ≤ 25% (индукция CYP3A4)	Одновременное применение симепревира с эфавирензом, компонентом препарата Трустива, приводит к значительному снижению концентраций симепревира в плазме из-за индукции CYP3A эфавирензом, в результате возможна потеря терапевтического эффекта симепревира. Одновременное применение симепревира с препаратом Трустива не рекомендуется.
Симепревир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимых взаимодействий не ожидается, так как симепревир и эмтрицитабин выводятся различными путями.	
Симепревир/тенофовира дизопроксила фумарат (150 мг 1 р/сут./300 мг 1 р/сут.)	Симепревир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Отсутствие эффекта (↔) соответствует снижению среднего соотношения на ≤ 20% или увеличению среднего соотношения на ≤ 25%.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Противомикробные препараты		
Кларитромицин/эфавиренз (500 мг 2 р/сут./400 мг 1 р/сут.)	Кларитромицин: AUC: ↓ 39% (↓ 30 – ↓ 46) C_{max}: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 35) Кларитромицин 14-гидроксиметаболит: AUC: ↑ 34% (↑ 18 – ↑ 53) C_{max}: ↑ 49% (↑ 32 – ↑ 69) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 3 – ↑ 19) (индукция CYP3A4) Сыпь возникала у 46% неинфицированных добровольцев, получавших эфавиренз и кларитромицин.	Клиническая значимость этих изменений уровней кларитромицина в плазме не известна. Можно рассмотреть применение альтернативных кларитромицину лекарств (например, азитромицин). Эффективность других макролидов, таких как эритромицин, в сочетании с препаратом Трустива, не изучалась.
Кларитромицин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Кларитромицин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Противомикобактериальные средства		
Рифабутин/эфавиренз (300 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Рифабутин: AUC: ↓ 38% (↓ 28 – ↓ 47) C_{max}: ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) C_{min}: ↓ 45% (↓ 31 – ↓ 56) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓12% (↓ 24 – ↑ 1) (индукция CYP3A4)	Суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50% при применении в комбинации с препаратом Трустива. Необходимо оценить целесообразность увеличения дозы рифабутина в 2 раза при применении 2 или 3 раза в неделю в комбинации с препаратом Трустива. Клинический эффект увеличения дозы рифабутина при применении 2 или 3 раза в неделю в сочетании с препаратом Трустива не был оценен. При принятии решения о коррекции дозы необходимо учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. раздел 5).
Рифабутин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Рифабутин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Рифампицин/эфавиренз (600 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Эфавиренз: AUC: ↓ 26% (↓ 15 – ↓ 36) C_{max}: ↓ 20% (↓ 11 – ↓ 28) C_{min}: ↓ 32% (↓ 15 – ↓ 46) (индукция CYP3A4 и CYP2B6)	При одновременном применении препарата Трустива с рифампицином у пациентов с массой тела 50 кг и более экспозиция, сопоставимая с экспозицией, получаемой при приеме ежедневной дозы эфавиренза 600 мг без рифампицина, может быть достигнута, если принимать дополнительную дозу 200 мг/сут (всего 800 мг). Клинический эффект этой корректировки дозы должным образом не изучался. Следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ, принимая решение о корректировке дозы (см. раздел 5). Не рекомендуется корректировать дозу рифампицина при комбинированном приеме с препаратом Трустива.
Рифампицин/тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг 1 р/сут./300 мг 1 р/сут.)	Рифампицин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Рифампицин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Противогрибковые средства		
Итраконазол/эфавиренз (200 мг 2 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Итраконазол: AUC: ↓ 39% (↓ 21 – ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 – ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 – ↓ 58) (снижение концентрации итраконазола: индукция CYP3A4) Гидроксиитраконазол: AUC: ↓ 37% (↓ 14 – ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 – ↓52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 – ↓ 60) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Так как нет рекомендаций по дозированию итраконазола при сочетанном применении с препаратом Трустива, следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных противогрибковых средств.
Итраконазол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Итраконазол/тенофовира	Взаимодействие не изучалось.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дизопроксила фумарат		
Позаконазол/эфавиренз (–/400 мг 1 р/сут.)	Позаконазол: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 45% (UDP-G индукция)	Одновременного применения позаконазола и препарата Трустива следует избегать, за исключением тех случаев, когда польза от лечения перевешивает потенциальный риск для пациента.
Позаконазол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Позаконазол/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Вориконазол/эфавиренз (200 мг 2 р/сут./400 мг 1 р/сут.)	Вориконазол: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61% Эфавиренз: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38% (конкурентное ингибирование окислительного метаболизма) одновременное применение стандартных доз эфавиренза и вориконазола противопоказано (см. раздел 4.3).	Поскольку Трустива является комбинированным препаратом с фиксированными дозами компонентов, дозу эфавиренза невозможно изменить; в связи с этим вориконазол и препарат Трустива не должны применяться одновременно.
Вориконазол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	
Вориконазол/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось	
Противомалярийные препараты		
Артеметер/лумефантрин/эфавиренз (20/120 мг таблетки, 6 доз по 4 таблетки на протяжении 3 дней /600 мг 1 р/сут.)	Артеметер: AUC: ↓ 51% C_{max}: ↓ 21% Дигидроартемизинин (активный метаболит): AUC: ↓ 46% C_{max}: ↓ 38% Лумефантрин: AUC: ↓ 21% C_{max}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↓ 17% C_{max}: ↔ (CYP3A4 индукция)	Так как снижение концентраций артеметера, дигидроартемизинина или лумефантрина может привести к снижению противомалярийного эффекта, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Трустива и таблеток артеметера/лумефантрина.
Артеметер/лумефантрин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Артеметер/лумефантрин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Атовахон и прогуанил гидрохлорид/эфавиренз (250/100 мг однократная доза /600 мг 1 р/сут.)	Атовахон: AUC: ↓ 75% (↓ 62 – ↓ 84) C_{max}: ↓ 44% (↓ 20 – ↓ 61) Прогуанил: AUC: ↓ 43% (↓ 7 – ↓ 65) C_{max}: ↔	Одновременного применения атовахона/прогуанила с препаратом Трустива следует, по возможности, избегать.
Атовахон и прогуанил гидрохлорид/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Атовахон и прогуанил гидрохлорид/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Карбамазепин/эфавиренз (400 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Карбамазепин: AUC: ↓ 27% (↓ 20 - ↓ 33) C_{max}: ↓ 20% (↓ 15 - ↓ 24) C_{min}: ↓ 35% (↓ 24 - ↓ 44) Эфавиренз: AUC: ↓ 36% (↓ 32 - ↓ 40) C_{max}: ↓ 21% (↓ 15 - ↓ 26) C_{min}: ↓ 47% (↓ 41 to ↓ 53) (снижение концентраций карбамазепина: индукция CYP3A4; снижение концентрации эфавиренза: индукция CYP3A4 и CYP2B6). Одновременное применение более высоких доз эфавиренза или карбамазепина не изучалось.	Нет рекомендаций по дозированию препарата Трустива и карбамазепина при комбинированном применении. Следует рассмотреть целесообразность применения другого противосудорожного препарата. Следует периодически контролировать уровень карбамазепина в плазме.
Карбамазепин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Карбамазепин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Фенитоин, фенобарбитал и другие противосудорожные препараты, которые являются субстратами изоферментов CYP	Не изучалось взаимодействие с эфавирензом, эмтрицитабином или тенофовиром. Существует риск увеличения или уменьшения плазменных концентраций фенитоина, фенобарбитала и других противосудорожных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP, при одновременном приеме с эфавирензом.	При одновременном применении препарата Трустива с противосудорожным препаратом, который является субстратом изоферментов CYP, необходимо периодически определять концентрацию противосудорожных препаратов в плазме.
Вальпроевая кислота/эфавиренз (250 мг 2 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Не обнаружено клинически значимого влияния на фармакокинетику эфавиренза. Ограниченные данные позволяют предположить, что клинически значимого влияния на фармакокинетику вальпроевой кислоты нет.	Препарат Трустива и вальпроевая кислота могут одновременно применяться без коррекции доз. Необходимо контролировать развитие судорожных припадков у пациентов.
Вальпроевая кислота/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Вальпроевая кислота/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Вигабатрин/эфавиренз Габапентин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимых взаимодействий не ожидается, так как вигабатрин и габапентин выводятся исключительно в неизменном виде через почки; маловероятна конкуренция за метаболизирующие ферменты и пути выведения с эфавирензом.	Препарат Трустива и вигабатрин или габапентин могут применяться одновременно, коррекции дозы не требуется.
Вигабатрин/эмтрицитабин Габапентин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Вигабатрин/тенофовира дизопроксила фумарат Габапентин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Варфарин/эфавиренз Аценокумарол/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Возможно как увеличение, так и уменьшение концентраций варфарина/аценокумарола в плазме под влиянием эфавиренза.	Может потребоваться коррекция дозы варфарина или аценокумарола при одновременном применении с препаратом Трустива.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)		
Сертралин/эфавиренз (50 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Сертралин: AUC: ↓ 39% (↓ 27 – ↓ 50) C_{max}: ↓ 29% (↓ 15 – ↓ 40) C_{min}: ↓ 46% (↓ 31 – ↓ 58) Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 11% (↑ 6 – ↑ 16) C_{min}: ↔ (CYP3A4 индукция)	При одновременном применении с препаратом Трустива доза сертралина увеличивается с учетом клинического эффекта.
Сертралин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Сертралин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Пароксетин/эфавиренз (20 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Пароксетин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Препарат Трустива и пароксетин могут применяться одновременно без коррекции дозы.
Пароксетин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Пароксетин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Флуоксетин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Поскольку для флуоксетина характерен тот же метаболический профиль, что и для пароксетина, т.е. он является мощным	Препарат Трустива и флуоксетин могу применяться одновременно без коррекции дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	ингибитором CYP2D6. можно ожидать, что флуоксетин также не будет взаимодействовать с эфавирензом.	
Флуоксетин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Флуоксетин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина		
Бупропион/эфавиренз [150 мг однократная доза (замедленного высвобождения)/600 мг 1 р/сут.]	Бупропион: AUC: ↓ 55% (↓ 48 – ↓ 62) C_{max}: ↓34% (↓ 21 – ↓ 47) Гидроксибупропион: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 50% (↑ 20 – ↑ 80) (CYP2B6 индукция)	Доза бупропиона изменяется с учетом клинического эффекта, но не следует превышать максимально рекомендованную дозу. Коррекции дозы эфавиренза не требуется.
Бупропион/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Бупропион/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Блокаторы «медленных» кальциевых каналов		
Дилтиазем/эфавиренз (240 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Дилтиазем: AUC: ↓ 69% (↓ 55 – ↓ 79) C_{max}: ↓ 60% (↓ 50 – ↓ 68) C_{min}: ↓ 63% (↓ 44 – ↓ 75) Диацетилдилтиазем: AUC: ↓ 75% (↓ 59 – ↓ 84) C_{max}: ↓ 64% (↓ 57 – ↓ 69) C_{min}: ↓ 62% (↓ 44 – ↓ 75) N-монодесметилдилтиазем: AUC: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) C_{max}: ↓ 28% (↓ 7 – ↓ 44) C_{min}: ↓ 37% (↓ 17 – ↓ 52) Эфавиренз: AUC: ↑ 11% (↑ 5 – ↑ 18) C_{max}: ↑ 16% (↑ 6 – ↑ 26) C_{min}: ↑ 13% (↑ 1 – ↑ 26) (CYP3A4 индукция) Увеличение фармакокинетических параметров эфавиренза не было расценено как клинически значимое.	При одновременном применении с препаратом Трустива доза дилтиазема изменяется с учетом клинического эффекта (см. инструкцию по медицинскому применению для дилтиазема).
Дилтиазем/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дилтиазем/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Верапамил, фелодипин, нифедипин и никардипин	Взаимодействие с эфавирензом, эмтрицитабином и тенофовира дизопроксила фумаратом не изучалось. Если эфавиренз применяется одновременно с блокатором «медленных» кальциевых каналов, который является субстратом изофермента CYP3A4, возможно снижение концентрации этого блокатора «медленных» кальциевых каналов в плазме.	При одновременном применении с препаратом Трустива доза блокатора «медленных» кальциевых каналов изменяется с учетом клинического эффекта (см. инструкции по медицинскому применению для каждого блокатора «медленных» кальциевых каналов).
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА		
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Аторвастатин/эфавиренз (10 мг 1 р/сут. 600 мг 1 р/сут)	Аторвастатин: AUC: ↓ 43% (↓ 34 – ↓ 50) C_{max}: ↓ 12% (↓ 1 – ↓ 26) 2-гидроксиаторвастатин: AUC: ↓ 35% (↓ 13 – ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 – ↓ 23) 4-гидроксиаторвастатин: AUC: ↓ 4% (↓ 0 – ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 0 – ↓ 51) Общий эффект ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓ 34% (↓ 21 – ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 – ↓ 26)	Необходимо периодически определять уровень холестерина в крови. При одновременном применении с препаратом Трустива может потребоваться коррекция дозы аторвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению аторвастатина).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Аторвастатин /эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Аторвастатин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Правастатин/эфавиренз (40 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Правастатин: AUC: ↓ 40% (↓ 26 – ↓ 57) C_{max}: ↓ 18% (↓ 59 – ↑ 12)	Необходимо периодически определять уровень холестерина в крови. При одновременном применении с препаратом Трустива может потребоваться коррекция дозы правастатина (см. инструкцию по медицинскому применению правастатина).
Правастатин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Правастатин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Симвастатин/эфавиренз (40 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Симвастатин: AUC: ↓ 69% (↓ 62 – ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 – ↓ 79) Симвастатиновая кислота: AUC: ↓ 58% (↓ 39 – ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 – ↓ 58) Общий эффект ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы: AUC: ↓ 60% (↓ 52 – ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 – ↓ 78) (индукция CYP3A4) При одновременном применении с аторвастатином, правастатином или симвастатином значения AUC или C_{max} эфавиренза не изменяются.	Следует осуществлять периодический мониторинг концентрации холестерина в крови. Может потребоваться коррекция дозы симвастатина при одновременном применении с препаратом Трустива (см. инструкцию по медицинскому применению симвастатина).
Симвастатин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Симвастатин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Розувастатин/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Розувастатин выводится в основном в неизмененном виде через ЖКТ, поэтому взаимодействие с эфавирензом не ожидается.	Препарат Трустива и розувастатин могут применяться одновременно без коррекции доз.
Розувастатин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Розувастатин/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось	
ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Для перорального применения: Этинилэстрадиол+норгестимат/эфавиренз (0,035 мг+0,25 мг 1 р/сут. 600 мг 1 р/сут.)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↓ 14 – ↓ 25) Норэлгестромин (активный метаболит): AUC: ↓ 64% (↓ 62 – ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 – ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 – ↓ 85) Левоноргестрел (активный метаболит): AUC: ↓ 83% (↓ 79 – ↓87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 – ↓ 83) C_{min}: ↓ 86% (↓ 80 – ↓ 90) (индукция метаболизма) Эфавиренз: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клиническая значимость этих эффектов не известна.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел 4.4).
Этинилэстрадиол/тенофовира дизопроксила фумарат (–/300 мг 1 р/сут.)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Норгестимат/этинилэстрадиол/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Инъекции: Депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА)/эфавиренз (150 мг ДМГ1Л в/м однократно)	В исследовании лекарственных взаимодействий длительностью 3 месяца не было выявлено значимых различий фармакокинетических параметров ДМПА у субъектов, получавших эфавиренз, и не получавших противовирусной терапии.	Поскольку имеется лишь ограниченная информация, в дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Похожие результаты были получены и в другом исследовании, хотя разброс концентраций ДМПА в плазме субъектов был больше. В обоих исследованиях концентрации прогестерона в плазме принимавших эфавиренз и ДМПА оставались низкими, что свидетельствовало о подавлении овуляции.	
ДМПА/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
ДМПА/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Имплантируемые средства: Этоногестрел/эфавиренз	Можно ожидать снижения экспозиции этоногестрела (индукция CYP3A4). Есть единичные пострегистрационные сообщения об отсутствии контрацептивного эффекта при использовании этоногестрела одновременно с эфавирензом.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел 4.4).
Этоногестрел/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Этоногестрел/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Иммунодепрессанты, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус)/эфавиренз	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижения экспозиции иммунодепрессантов (индукция CYP3A4). Не ожидается, что указанные иммунодепрессанты будут оказывать влияние на экспозицию эфавиренза.	Может потребоваться коррекция дозы иммунодепрессанта. В начале и при завершении лечения препаратом Трустива рекомендуется тщательный мониторинг концентрации иммунодепрессанта в плазме в течение не менее 2 недель (до установления стабильной концентрации).
Такролимус/эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат (0,1 мг/кг 1 р/сут./200 мг/300 мг 1 р/сут.)	Такролимус: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Тенофовира дизопроксила фумарат: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	
ОПИОИДЫ		
Метадон/эфавиренз (35-100 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут.)	Метадон: AUC: ↓ 52% (↓ 33 – ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 – ↓ 59) (индукция CYP3A4) В исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, которые вводили себе наркотические средства в/в, установлено, что одновременное применение эфавиренза и метадона приводило к снижению концентраций метадона в плазме и к появлению симптомов отмены опиатов. Чтобы уменьшить выраженность симптомов отмены, дозу метадона увеличивали в среднем на 22%.	Пациенты, одновременно получающие метадон и препарат Трустива, должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов отмены. При необходимости дозу метадона следует увеличить, чтобы уменьшить выраженность симптомов.
Метадон/тенофовира дизопроксила фумарат (40-110 мг 1 р/сут./300 мг 1 р/сут.)	Метадон: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Метадон/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Бупренорфин/налоксон/эфавиренз	Бупренорфин: AUC: ↓ 50% Норбупренорфин: AUC: ↓ 71% Эфавиренз: Клинически значимого	Несмотря на снижение экспозиции бупренорфина, случаев проявления симптомов отмены у пациентов не наблюдалось. Не требуется коррекция дозы бупренорфина при одновременном применении с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	фармакокинетического взаимодействия не выявлено	препаратом Трустива.
Бупренорфин/налоксон/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Бупренорфин/налоксон/тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	

[1] Основной циркулирующий метаболит софосбувира.

Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

На основании данных, полученных из пострегистрационного опыта и представленных в антиретровирусном регистре учета беременностей, известно, что 904 беременности с воздействием эфавиренз-содержащих схем в первом триместре привели к 766 живорождениям. Сообщалось, что у одного ребенка был дефект нервной трубки, а частота и структура других врожденных дефектов были аналогичны тем, которые наблюдались у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

детей, подвергшихся воздействию не содержащих эфавиренз схем терапии, а также которые наблюдались у детей, с отрицательным ВИЧ-статусом. Частота возникновения дефектов нервной трубки в общей популяции составляет 0,5-1 случая на 1000 живорожденных.

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

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

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

Лактация

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

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

Фертильность

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

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

Исследования влияния на способность управления транспортными средствами, механизмами не проводились. Однако, на фоне приема эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира может возникать головокружение. Эфавиренз может также вызывать нарушение концентрации внимания и сонливость. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае появления указанных симптомов, им следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

воздержаться от выполнения потенциально опасных видов деятельности, таких как управление транспортными средствами, механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Краткие данные о профиле безопасности

Профиль безопасности комбинированного применения эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата изучали у 460 пациентов, при приеме комбинированного препарата с фиксированной дозой эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата или в виде монокомпонентных препаратов. Побочное действие комбинированной терапии в целом не отличалось от соответствующих результатов терапии отдельными препаратами.

Наиболее часто встречающиеся нежелательные лекарственные реакции (НЛР), вероятно и возможно связанные с приемом комбинированного препарата с фиксированной дозой эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата, относятся к нарушениям психики (16%), нарушениям со стороны нервной системы (13%), нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта (7%).

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

Также сообщалось о нарушении функции почек, почечной недостаточности и тубулоинтерстициальной нефропатии (в том числе, синдроме Фанкони), в отдельных случаях приводящих к нарушению структуры костной ткани (повышенный риск переломов костей). Пациентам, принимающим препарат Трустива, рекомендуется регулярно контролировать функцию почек (см. раздел 4.4).

Отмена препарата Трустива у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом В, может сопровождаться серьезным обострением хронического гепатита (см. раздел 4.4).

Прием препарата Трустива с пищей может повысить экспозицию эфавиренза и привести к повышению частоты нежелательных реакций на эфавиренз (см. разделы 4.4 и 5).

Данные о побочных реакциях в виде сводных таблиц

НЛР, наблюдавшиеся в клинических исследованиях комбинированного препарата с фиксированной дозой эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата и в рутинной клинической практике, а также при применении монокомпонентных препаратов, представлены в виде предпочтительных терминов MedDRA в соответствии с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

классификацией систем и органов MedDRA, частотой встречаемости и компонентами препарата Трустива, к которым отнесено возникновение данной НЛР. Внутри каждой группы НЛР указаны в порядке снижения степени их клинической значимости (см. Таблицу 1).

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

НЛР, при возникновении которых необходимо неотложное лечение, ассоциированные только с приемом комбинации тенофовир/эмтрицитабин/эфавиренз, и не наблюдавшиеся при применении монокомпонентных препаратов, включают:

Часто: анорексия;

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

Таблица 1: НЛР, ассоциированные с приемом комбинации тенофовир+эмтрицитабин+эфавиренз и перечисленные согласно действующим веществам препарата Трустива, которыми эти НЛР обусловлены

	Препарат Трустива		
	Эфавиренз	**Эмтрицитабин**	**Тенофовира дизопроксила фумарат**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Часто		нейтропения	
Нечасто		анемия[1]	
Нарушения со стороны иммунной системы			
Часто		аллергическая реакция	
Нечасто	гиперчувствительность		
Нарушения метаболизма и питания			
Очень часто			гипофосфатемия[2]
Часто	гипертриглицеридемия[3]	гипергликемия, гипертриглицеридемия	
Нечасто	гиперхолестеринемия[3]		гипокалиемия[2]
Редко			лактоацидоз[3]
Психические расстройства			
Часто	депрессия (тяжелая в 1,6% случаев)[3], тревога[3], необычные сновидения[3], бессонница[3]	необычные сновидения, бессонница	
Нечасто	суицидальное поведение[3], попытка самоубийства[3], психоз[3], мания[3], паранойя[3], галлюцинации[3], эйфория[3], склонность к аффекту[3], спутанность сознания[3], агрессия[3], ступор[3]		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Редко	завершенное самоубийство[3,4], бред[3,4], невроз[3,4]		
Нарушения со стороны нервной системы			
Очень часто		головная боль	головокружение
Часто	обусловленные поражением мозжечка нарушения равновесия и координации движений[3], сонливость (2,0%)[3], головная боль (5,7%)[3], снижение концентрации внимания (3,6%)[3], головокружение (8,5%)[3]	головокружение	головная боль
Нечасто	судороги[3], амнезия[3], нарушение мышления[3], атаксия[3], нарушение координации движений[3], возбуждение[3], тремор		
Нарушения со стороны органа зрения			
Нечасто	нечеткость зрительного восприятия		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			
Нечасто	шум в ушах, головокружение (вертиго)		
Нарушения со стороны сосудов			
Нечасто	«приливы» крови к коже лица		
Желудочно-кишечные нарушения			
Очень часто		диарея, тошнота	диарея, рвота, тошнота
Часто	диарея, рвота, боли в животе, тошнота	общее повышение активности амилазы, в том числе связанное с изменениями поджелудочной железы, повышение активности липазы, рвота, боли в животе, диспепсия	боли в животе, вздутие, метеоризм
Нечасто	панкреатит		панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Часто	повышение активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ))	повышение активности АСТ и АЛТ, гипербилирубинемия	повышение активности «печеночных» трансаминаз
Нечасто	острый гепатит		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Редко	печеночная недостаточность[3,4]		жировая дистрофия печени, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки			
Очень часто	кожная сыпь (выраженная и умеренная – 11,6%, все степени тяжести – 18%)		кожная сыпь
Часто	кожный зуд	везикулобуллезная, пустулезная, макулопапулезная сыпь, сыпь, кожный зуд, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации)[1]	
Нечасто	Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема[3], кожная сыпь тяжелого течения (< 1%)	ангионевротический отек[4]	
Редко	фотоаллергический дерматит		ангионевротический отек
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Очень часто		повышение активности креатинкиназы	
Нечасто			рабдомиолиз[2], мышечная слабость[2]
Редко			остеомаляция (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях)[2,4], миопатия[2]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Нечасто			повышение креатинина, протеинурия, проксимальная почечная тубулопатия, включая синдром Фанкони
Редко			почечная недостаточность (острая и хроническая), острый тубулярный некроз (в том числе острый интерстициальный нефрит)[4], нефрогенный несахарный диабет
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			
Нечасто	гинекомастия		
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Очень часто			астения
Часто	повышенная утомляемость	боль, астения	

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

[2] Указанная НЛР может появиться как следствие проксимальной ренальной тубулопатии. В отсутствие данного состояния считается, что возникновение указанной НЛР не носит характер

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

причинной взаимосвязи с применением тенофовира дизопроксила фумарата.

[3] См. подробное описание отдельных НЛР в разделе 4.8.

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

Описание отдельных НЛР

Кожная сыпь: в клинических исследованиях эфавиренза кожная сыпь проявлялась как слабо или умеренно выраженные макулопапулезные кожные высыпания, возникающие в течение первых двух недель от начала приема эфавиренза. У большинства пациентов кожная сыпь исчезает при продолжении терапии в течение одного месяца. Препарат Трустива может быть повторно назначен пациентам, которые прекратили его прием из-за появления кожной сыпи. При повторном назначении препарата Трустива пациентам следует рекомендовать применение антигистаминных и глюкокортикостероидных препаратов.

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

Симптомы со стороны нервной системы: симптомы со стороны нервной системы при приеме препарата Трустива идентичны НЛР, возникающим при приеме эфавиренза. Симптомы умеренной и тяжелой степени выраженности отмечались у 19% пациентов (тяжелой степени – у 2%), у 2% пациентов возникновение таких симптомов послужило причиной отмены терапии. Как правило, симптомы возникают в течение первых двух дней приема эфавиренза и, в основном, прекращаются в срок от 2 до 4 недель. Симптомы со стороны нервной системы чаще возникают при приеме препарата Трустива вместе с пищей, что может быть связано с повышением концентрации эфавиренза в крови. Переносимость таких симптомов улучшается, если препарат принимается перед сном (см. раздел 4.2).

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

Почечная недостаточность: в связи с тем, что на фоне приема препарата Трустива возможно нарушение функции почек, в период лечения необходимо регулярно контролировать функцию почек (см. разделы 4.4 и 4.8). Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала, или отмечалось улучшение после отмены тенофовира дизопроксила фумарата. Однако, у некоторых пациентов отмена тенофовира дизопроксила фумарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

приводила к неполному восстановлению сниженного уровня клиренса креатинина. Пациенты с риском развития почечной недостаточности (например, пациенты с исходным риском почечной недостаточности, сопутствующей ВИЧ-инфекцией, сопутствующей терапией нефротоксичными препаратами) находятся в группе повышенного риска неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену тенофовира дизопроксила фумарата (см. раздел 4.4).

Лактоацидоз: имеются сообщения о случаях лактоацидоза при приеме отдельно или в сочетании с другими антиретровирусными препаратами тенофовира дизопроксила. Пациенты с предрасполагающими факторами, такими как печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью-Туркотт) (см. раздел 4.3), или получавшие сопутствующие препараты, известные как вызывающие лактоацидоз, подвергаются повышенному риску возникновения тяжелого лактоацидоза во время лечения препаратом тенофовира дизопроксила, в том числе с летальным исходом.

Параметры метаболизма: в ходе антиретровирусной терапии масса тела, уровни липидов и глюкозы крови могут увеличиваться (см. раздел 4.4).

Синдром восстановления иммунитета: у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета в момент начала комбинированной АРТ возможно обострение бессимптомных или остаточных проявлений оппортунистических инфекций. Также имеются сообщения об аутоиммунных нарушениях (болезнь Грейвса или аутоиммунный гепатит); однако, время начала таких нарушений различно, они могут возникать и спустя много месяцев от начала лечения (см. раздел 4.4).

Остеонекроз: имеются данные о развитии остеонекроза, в частности, у пациентов с известными факторами риска, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, или у пациентов, длительное время получающих комбинированную АРТ. Частота встречаемости остеонекроза не известна (см. раздел 4.4).

Дети

Данные по безопасности применения препарата у детей в возрасте до 18 лет недостаточны. Препарат Трустива противопоказан к применению в этой группе (см. раздел 4.2).

Другие особые популяции

Пожилые пациенты: исследование применения препарата Трустива у пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметь пониженную функцию почек, поэтому во время лечения препаратом Трустива необходимо соблюдать особую осторожность (см. раздел 4.2).

Пациенты с почечной недостаточностью: в связи с тем, что тенофовира дизопроксила фумарат обладает нефротоксическим действием, в период лечения препаратом Трустива

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

необходимо тщательно контролировать функцию почек у всех пациентов со снижением функции почек средней степени (см. разделы 4.2, 4.4 и 5).

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

Прогрессирование гепатита после отмены лечения: у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В, на фоне отмены лечения могут наблюдаться симптомы прогрессирования гепатита, подтвержденные лабораторными данными (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 Российской Федерации

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550 99 03, +7 (499) 578-02-20, +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лечение

В случае передозировки следует тщательно контролировать клиническое состояние пациентов (см. раздел 4.8), при необходимости назначать симптоматическую и поддерживающую терапию.

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

До 30% введенной дозы эмтрицитабина и около 10% тенофовира выводится при гемодиализе. Неизвестно, выводятся ли эмтрицитабин и тенофовир с помощью перитонеального диализа.

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: J05AR06.

Механизм действия

Трустива – это комбинированный препарат с фиксированной дозой эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата.

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

Эмтрицитабин и тенофовир фосфорилируются под действием внутриклеточных ферментов с образованием эмтрицитабина трифосфата и тенофовира дифосфата, соответственно. В исследованиях *in vitro* было показано, что и эмтрицитабин, и тенофовир при их одновременном присутствии в клетках могут быть полностью фосфорилированы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эмтрицитабина трифосфат и тенофовира дифосфат ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1 по конкурентному механизму, приводя к терминации синтеза цепи вирусной ДНК. Эмтрицитабина трифосфат, так же, как и тенофовира дифосфат, являются слабыми ингибиторами ДНК-полимераз млекопитающих, признаков их токсичности по отношению к митохондриям *in vitro* и *in vivo* не наблюдалось.

Электрофизиология сердца

Влияние эфавиренза на интервал QT_C оценивалось в открытом перекрестном исследовании интервала QT с положительным контролем и плацебо-контролем, с фиксированной последовательностью в трех периодах с тремя схемами лечения и с участием 58 пациентов с полиморфизмом гена CYP2B6. Средняя C_{max} эфавиренза у пациентов с генотипом CYP2B6*6/*6 после приема суточной дозы 600 мг на протяжении 14 дней в 2,25 раза превышала среднюю C_{max}, наблюдаемую у пациентов с генотипом CYP2B6*1/*1. Была отмечена прямая зависимость между концентрацией эфавиренза и удлинением интервала QT_C. На основании зависимости концентрация–интервал QT_C среднее удлинение интервала QT_C и верхняя граница его 90% ДИ составляют соответственно 8,7 мс и 11,3 мс у пациентов с генотипом CYP2B6*6/*6 после приема суточной дозы 600 мг на протяжении 14 дней (см. раздел 4.5).

Противовирусная активность in vitro

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

Резистентность

Резистентность к эфавирензу может быть выявлена *in vitro* и приводить к единичной или множественным заменам аминокислот в гене ОТ ВИЧ-1, включая L100I, V108I, V179D и Y181C. K103N – наиболее часто встречающаяся замена в гене ОТ в вирусных изолятах у пациентов с возобновлением активной репликации ВИЧ в клинических исследованиях эфавиренза. Встречались замены в гене ОТ в позициях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225, но с меньшей частотой, при этом часто – только в комбинации с K103N. При изучении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

перекрестной резистентности к эфавирензу, невирапину и делавирдину *in vitro* показано, что замена K103N приводит к потере восприимчивости ко всем трем ННИОТ. Возникновение перекрестной резистентности между эфавирензом и препаратами НИОТ маловероятно, поскольку они имеют разные участки связывания с мишенью и отличаются по механизму действия. Вероятность перекрестной резистентности между эфавирензом и ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ также низка вследствие того, что в качестве мишеней участвуют различные ферменты. Резистентность к эмтрицитабину или тенофовиру наблюдалась в исследованиях *in vitro* и у некоторых ВИЧ-1 инфицированных пациентов вследствие возникновения замен M184V или M184I в гене ОТ при применении эмтрицитабина или замены K65R в гене ОТ при применении тенофовира. Вирусные изоляты, резистентные к эмтрицитабину с мутациями M184V/I, оказались также устойчивы к ламивудину, однако, оставались восприимчивы к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину. Мутация K65R также может наблюдаться при применении абакавира или диданозина и, в свою очередь, также может приводить к снижению эффекта при применении этих средств в сочетании с ламивудином, эмтрицитабином и тенофовиром. Применения тенофовира дизопроксила фумарата следует избегать у пациентов со штаммами ВИЧ-1, имеющими мутацию K65R. При наличии мутаций K65R и M184V/I полностью сохраняется чувствительность к эфавирензу. Кроме того, замена K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, обусловленная тенофовиром, селектируется тенофовиром и приводит к незначительному снижению чувствительности к абакавиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

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

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

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

- мутации M184V/I обнаруживались в 10,5% случаев при изучении изолятов от пациентов, получавших терапию, включающую эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дизопроксила фумарат, и в 34,5% случаев при изучении изолятов от пациентов, которые получали эфавиренз и комбинацию ламивудина и зидовудина ($p<0,05$);

- в проанализированных образцах не были обнаружены мутации K65R или K70E;
- генотипическая резистентность к эфавирензу, проявляющаяся мутацией K103N, была обнаружена в образцах у 68% пациентов, получавших терапию, включающую эфавиренз, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат, и у 72% пациентов, которые получали эфавиренз и комбинацию ламивудина и зидовудина.

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

Ограниченный опыт клинического применения на пациентах, коинфицированных ВИЧ и ВГВ, дает основания полагать, что эмтрицитабин или тенофовира дизопроксила фумарат в комбинированной антиретровирусной терапии для контроля ВИЧ-инфекции также приводит к снижению ДНК ВГВ (снижение на 3 $\log_{10}$ или снижение от 4 до 5 $\log_{10}$, соответственно) (см. раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

Подтверждена биоэквивалентность применения следующих лекарственных препаратов при их одновременном применении, при оценке однократного применения натощак у здоровых добровольцев:

- одной таблетки содержащей фиксированную комбинацию тенофовир/эмтрицитабин/эфавиренз, 245 мг/200 мг/600 мг, покрытой пленочной оболочкой, и комбинации одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, эфавиренза 600 мг, одной твердой капсулы эмтрицитабина 200 мг, и одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, тенофовира дизопроксила 245 мг (эквивалентно 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата);
- одной таблетки препарата Трустива, покрытой пленочной оболочкой, и комбинации одной таблетки, содержащей фиксированную комбинацию тенофовир/эмтрицитабин, 245 мг/200 мг, покрытой пленочной оболочкой, и одной таблетки эфавиренза 600 мг, покрытой пленочной оболочкой.

Абсорбция

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

Влияние приема пищи

Влияние приема пищи на фармакокинетику препарата Трустива не изучали.

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

Препарат Трустива рекомендуется применять натощак, поскольку прием пищи может повышать концентрацию эфавиренза в крови и увеличивать частоту нежелательных лекарственных реакций (см. разделы 4.4 и 4.8). Предполагается, что при применении препарата Трустива натощак концентрация тенофовира в плазме крови будет на 30% ниже, как и при сравнении с приемом тенофовира дизопроксила фумарата после еды в комбинации с моно-препаратами.

Распределение

Связь эфавиренза с белками плазмы крови высокая (>99%), преимущественно с альбумином.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

соответственно. После приема внутрь тенофовир свободно распределяется в организме.

Биотрансформация

Изучение метаболизма у человека и в исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека показало, что эфавиренз метаболизируется с участием изоферментов системы цитохрома (CYP) с образованием гидроксилированных метаболитов с последующим глюкуронированием образованных метаболитов. Метаболиты фармакологически неактивны в отношении ВИЧ-1. Исследования *in vitro* позволяют предположить, что изоферменты CYP3A4 и CYP2B6 являются основными изоферментами, осуществляющими метаболизм эфавиренза, и что эфавиренз ингибирует изоферменты CYP, такие как 2C9, 2C19 и 3A4. В исследованиях *in vitro* эфавиренз не ингибировал CYP2E1, а CYP2D6 и CYP1A2 ингибировал только в концентрациях, которые были значительно выше применяемых в лечении.

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

Установлено, что эфавиренз индуцирует изоферменты CYP3A4 и CYP2B6, что приводит к усилению его собственного метаболизма. Также показано, что эфавиренз индуцирует уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу (УДФ-ГТ1А1). При одновременном приеме с эфавирензом, в крови снижается концентрация ралтегравира (являющегося субстратом УДФ-ГТ1А1) (см. раздел 4.5). Несмотря на то, что данные исследований *in vitro* показывают, что эфавиренз подавляет CYP2C9 и CYP2C19, имеются противоречивые данные как о повышении, так и снижении экспозиции субстратов этих ферментов при одновременном введении с эфавирензом *in vivo*. Результирующий эффект совместного применения неясен.

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

Элиминация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

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

Пожилые пациенты

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

Пол

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

Этническая принадлежность

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

Нарушение функции почек

Фармакокинетику эфавиренза, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

приема самостоятельных лекарственных форм или препарата Трустива у ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов с почечной недостаточностью не изучали.

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

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

Средние значения (%CV) экспозиции тенофовира повышаются от 2 185 нг*ч/мл (12%) у пациентов при отсутствии нарушений функции почек и до 3 064 нг*ч/мл (30%), 6 009 нг*ч/мл (42%) и 15 985 нг*ч/мл (45%) у пациентов с нарушениями функции почек легкой, средней и тяжелой степени, соответственно.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, между процедурами гемодиализа концентрация эмтрицитабина в крови постепенно повышается в период более 72 часов до 53 мкг*ч/мл (19%), а концентрация тенофовира, в период более 48 часов, повышается до 42 857 нг*ч/мл (29%).

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

Препарат Трустива противопоказан пациентам со средним или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин). Пациенты со средним или тяжелым нарушением функции почек нуждаются в коррекции интервала между дозами эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата, чего невозможно достичь при применении фиксированной лекарственной комбинации (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нарушение функции печени

Фармакокинетику препарата Трустива не изучали у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих нарушения функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени применение препарата Трустива рекомендуется с осторожностью (см. разделы 4.3 и 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Трустива запрещается применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и не рекомендуется применять у пациентов с нарушениями функции печени средней степени (см. раздел 4.3). При однократном введении эфавиренза, у единственного пациента с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью-Туркотт), отмечено двукратное увеличение периода полувыведения, что указывает на возможную более значимую степень кумуляции. При многократном приеме препарата не было выявлено значимого влияния поражения печени на фармакокинетику эфавиренза у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью-Туркотт) по сравнению с пациентами контрольной группы. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы сделать вывод о том, влияют ли средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (класс В и С по шкале Чайлд-Пью-Туркотт) на фармакокинетику эфавиренза.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

кроскармеллоза натрия

гипролоза

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Опадрай II розовый 85F94172 (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол/ПЭГ 3350, тальк, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид черный).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве, фасовке и упаковке на «Хетеро Лабс Лимитед»

По 30 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной пластиковой крышкой с защитой от случайного открывания детьми.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

При производстве, фасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

По 30 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), укупоренной крышкой с многослойной прокладкой для индукционной запайки.

Свободное пространство в банке при необходимости заполняют ватой медицинской гигроскопической или ватным жгутом.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19788
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-А2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад–500018, Телангана, Индия

Телефон: +91-40-23704923/24/25

Электронная почта: contact@hetero.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед», (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

Эл. почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

По рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Трустива доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет». http://eec.eaeunion.org/