

ТЕНРИЛТАБ**Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** Тенрилтаб**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Рилпивирин+

Тенофовир+ Эмтрицитабин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества:

Рилпивирин гидрохлорид	27,5 мг
(в пересчете на рилпивирин)	25 мг
Тенофовира дизопроксил фумарат	300 мг
Эмтрицитабин	200 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: Лактозы моногидрат – 249,0 мг; гипролоза низкозамещенная – 75,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 135,0; крахмал кукурузный прежелатинизированный – 60,0 мг; кроскармеллоза натрия – 77,0 мг; гипромеллоза Е15 – 8,0 мг; повидон К30 – 3,65 мг; полисорбат 20 – 0,85 мг; натрия стеарилфумарат – 14,0 мг.

Пленочная водорастворимая оболочка: гипромеллоза Е15 – 12,0 мг, лактозы моногидрат – 6,3 мг, макрогол 4000 – 2,4 мг, триэтилцитрат – 1,8 мг, титана диоксид – 7,5 мг.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.**Код АТХ:** J05AR08**Фармакологические свойства*****Фармакодинамика***

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин – это комбинированный препарат с фиксированной дозой рилпивирин, тенофовира, эмтрицитабина.

Механизм действия

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

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

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

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

Противовирусная активность in vitro

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

Противовирусная активность эмтрицитабина в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивалась на линии лимфобластоидных клеток, линии клеток MAGI-CCR5 и на мононуклеарных клетках периферической крови. Значения 50% эффективной концентрации (EC_{50}) эмтрицитабина были в диапазоне от 0.0013 до 0.64 мкмоль. Эмтрицитабин проявляет противовирусную активность в клеточной культуре в отношении подтипов А, В, С, D, E, F, и G ВИЧ-1 (диапазон значений EC_{50} от 0,007 до 0,075 мкмоль), а также специфическую активность в отношении штаммов ВИЧ-2 (диапазон значений EC_{50} от 0,007 до 1,5 мкмоль).

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

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

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

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

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

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

Резистентность

Клеточная культура

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

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

Резистентные к рилпивирину и к ННИОТ штаммы выделялись на клеточных культурах из диких типов ВИЧ-1 различной природы и подтипов. Наиболее часто наблюдались такие связанные с резистентностью мутации, как L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C и M230I.

С учетом всех имеющихся *in vitro* и *in vivo* данных у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, на активность комбинированного препарата могут влиять следующие мутации: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, H221Y, F227C, M230I и M230L (при их выявлении до начала лечения). Эти, связанные с резистентностью, мутации должны учитываться только при использовании рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин для лечения пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию.

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

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

ВИЧ-1 инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

В объединенном анализе данных, полученных в ходе клинических исследований III фазы (C209 и C215) среди пациентов, получавших эмтрицитабин+тенофовир+рилпивирин у 62 пациентов была установлена вирусологическая неудача терапии, при этом информация по развитию резистентности была доступна для 54 из 62 пациентов. Были установлены аминокислотные замены, которые ассоциировались с резистентностью к ННИОТ и чаще всего встречались у таких пациентов: V90I, K101E, E138K/Q, Y181C, V189I и H221Y. Однако наличие таких мутаций как V90I и V189I не оказало влияние на эффективность лечения. У более чем 3-х пациентов во время терапии были выявлены мутации, связанные с резистентностью к НИОТ: K65R, K70E, M184V/I и K219E.

Перекрестная резистентность

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

Резистентность на клеточной культуре

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

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

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

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

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

ВИЧ-1 инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

В объединенном анализе данных, полученных в ходе клинических исследований III фазы (C209 и C215) среди пациентов, получавших эмтрицитабин/тенофовир+рилпивирин, у 54 пациентов с вирусологической неудачей терапии была доступна фенотипическая информация по развитию резистентности, 37 пациентов в процессе лечения потеряли чувствительность к эмтрицитабину. 29 - к рилпивирину и 2 - к тенофовиру, соответственно. Среди этих пациентов, 37 были устойчивы к ламивудину, 28 к

этравирину, 26 к эфавирензу, и 12 к невирапипу. В некоторых случаях наблюдалось снижение чувствительности к абакавиру и/или диданозину.

Фармакокинетика

Абсорбция

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

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

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

Максимальная концентрация тенофовира в плазме (C_{max}) наблюдается в течение 2 часов, а максимальная концентрация рилпивирин в плазме обычно достигается в течение 4-5 часов. После перорального приема тенофовира дизопроксила fumarata ВИЧ-инфицированными пациентами, он быстро всасывается и превращается в тенофовир. Абсолютная биодоступность эмтрицитабина в дозе 200 мг в виде твердых капсул составляла 93%. Нет данных об абсолютной биодоступности рилпивирин.

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

Распределение

После внутривенного введения, объем распределения отдельных компонентов эмтрицитабина и тенофовира, примерно составил 1400 мл/кг и 800 мл/кг, соответственно. После перорального приема, эмтрицитабин и тенофовир широко распределяются в

организме. *In vitro* связывание эмтрицитабина с белками плазмы человека составлял <4% и не зависел от концентрации в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл.

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

Метаболизм

Эмтрицитабин подвергается неполному метаболизму в организме. Биотрансформация эмтрицитабина включает окисление тиоловой группы с образованием 3'-сульфоксидных диастерсомеров (примерно 9% от дозы) и конъюгирование с глюкуроновой кислотой с образованием 2'-О-глюкуронида (примерно 4% от дозы). *In vitro* эксперименты показывают, что рилпивирин гидрохлорид подвергается в основном окислительному метаболизму, опосредованному ферментной системой изофермента цитохрома P450 (CYP3A). *In vitro* исследования продемонстрировали, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами изоферментов CYP450. Ни эмтрицитабин, ни тенофовир не ингибируют *in vitro* лекарственный метаболизм, опосредованный любым из основных изоферментов CYP450, участвующих в биотрансформации. Кроме этого, эмтрицитабин не ингибирует уридин-5-дифосфоглюкуронил трансферазу (фермент, ответственный за глюкуронизацию).

Выведение

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

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

Тенофовир в основном экскретируется почками, как в результате фильтрации, так и с помощью системы активного канальцевого транспорта (транспортер органических ионов человека 1 [hOAT1]). Примерно 70-80% от принятой дозы экскретируется в неизменном виде с мочой после внутривенного применения. Кажущийся клиренс тенофовира составлял в среднем примерно 307 мл/мин. Почечный клиренс должен составлять

примерно 210 мл/мин, что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что активная канальцевая секреция является важной частью процесса выведения тенофовира. После перорального приема, период полувыведения тенофовира составляет в среднем от 12 до 18 ч.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Пол

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

Раса

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

Дети

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

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

Нарушение функции почек

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся преимущественно почками, и их плазменные концентрации увеличиваются у пациентов с нарушением функции почек. Фармакокинетика рилпивирина не изучалась у пациентов с нарушением функции почек. Рилпивирин в незначительной степени выводится почками. В этой связи не ожидается, что нарушение функции почек окажет влияние на выведение рилпивирина. Так как рилпивирин в высокой степени связывается с белками плазмы крови, то не ожидается его значительного выведения при проведении гемодиализа или перитонеального диализа.

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

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин противопоказан пациентам с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина <50 мл/мин, включая пациентов, которым требуется проведение гемодиализа). Данной группе пациентов необходима коррекция интервала дозирования эмтрицитабина и тенофовира, что не осуществимо при использовании комбинированного препарата.

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

Средняя экспозиция (% CV) эмтрицитабина повышалась с 12 (25%) мкг ч/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 20 (6%) мкг ч/мл, 25 (23%) мкг ч/мл и 34 (6%) мкг ч/мл у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени, соответственно.

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

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

Фармакокинетика рилпивирин не изучалась у пациентов с нарушением функции почек. Экскреция рилпивирин почками незначительна. У пациентов с нарушением функции

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

Нарушение функции печени

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

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

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

Рилпивирин гидрохлорид метаболизируется и элиминируется в основном печенью. Уровень воздействия многократных доз рилпивирин был на 47% выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) и на 5% выше у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) по сравнению с соответствующими контрольными группами. Применение рилпивирин не изучалось у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью). Однако нельзя исключить, что воздействие фармакологически активного, не связанного рилпивирин значительно повышается при печеночной недостаточности средней степени.

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

Сопутствующая инфекция гепатита В и/или гепатита С

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

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

Показания к применению

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

Противопоказания

1. Повышенная чувствительность к рилпивирину, тенофовиру, эмтрицитабину и/или другим компонентам препарата;
2. Детский возраст до 12 лет;
3. Нарушение функции почек средней и тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 50 мл/мин);
4. Нарушение функции печени тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью);
5. Период грудного вскармливания;
6. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
7. Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не следует применять одновременно со следующими препаратами:
 - Препараты, содержащие монокомпоненты рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина;
 - ННИОТ;
 - Противосудорожные средства – карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
 - Противотуберкулезные средства – рифабутин, рифампицин, рифапентин;
 - Ингибиторы протонной помпы – такие как омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол;
 - Глюкокортикостероидные препараты системного действия – дексаметазон (при приеме более чем одной дозы препарата);
 - Препараты на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*);
 - Диданозин;

- Аналоги цитидина (ламивудин);
- Адефовира дипивоксил;
- Нефротоксичные препараты (аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2 (также называемый алдеслейкин) или вскоре после их отмены.

С осторожностью

1. Нарушение функции печени средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью);
2. Возраст старше 65 лет;
3. Нарушение функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин);
4. Одновременное применение с:
 - Препаратами способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»;
 - Блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов;
 - Антацидами (например, гидроксид магния или алюминия, карбонат кальция);
 - Ингибиторами изоферментов P450;
 - Субстратами Р-гликопротеина (дигоксин, метформин, дабигатран).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Не имеется клинических данных об использовании комбинированного препарата у беременных женщин. Однако умеренное количество данных (300–1000 исходов беременности) указывает на отсутствие врожденных пороков развития плода или неонатальной токсичности при использовании эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата.

Исследования у животных показали отсутствие репродуктивной токсичности (при использовании компонентов комбинированного препарата), а также небольшое количество случаев проникновения рилпивирин через плаценту. Неизвестно, проникает ли рилпивирин через плаценту у беременных женщин. При использовании рилпивирин у крыс и кроликов не наблюдалось признаков тератогенности.

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза от лечения для матери превышает возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Было показано, что эмтрицитабин и тенофовир выделяются с грудным молоком у женщин. Данных об экскреции рилпивирин с грудным молоком у женщин не имеется.

Не имеется достаточных данных о влиянии монокомпонентов препарата на новорожденных/детей. Поэтому комбинированный препарат не должен использоваться женщинами во время грудного вскармливания.

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

Способ применения и дозы

Внутрь.

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

Взрослые и дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела не менее 35 кг:

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин применяется только перорально, по одной таблетке один раз в день вместе с пищей. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать, поскольку это может повлиять на всасывание препарата. В случае если требуется отмена или изменение дозы одного из компонентов рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина, следует применять другие имеющиеся на рынке отдельные лекарственные формы эмтрицитабина, рилпивирин гидрохлорида и тенофовира дизопроксила фумарата (см. инструкции по применению этих препаратов).

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

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

Коррекция дозы

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Нарушение функции почек

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

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

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин противопоказано применять у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин), поскольку таким пациентам необходима коррекция интервала дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата, что невозможно осуществить при использовании комбинированного препарата.

Нарушение функции печени

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

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

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

Дети (в возрасте менее 12 лет)

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

Побочное действие

Наиболее часто регистрировавшимися побочными реакциями, вероятно связанными с приемом рилпивирин гидрохлорида, эмтрицитабина, тенофовира дизопроксил фумарата, были тошнота (9%), головокружение (8%), необычные сновидения (7%), головная боль (6%), диарея (5%) и бессонница (5%). Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата в этих исследованиях соответствовал предшествующему опыту использования этих препаратов, когда каждый из них применялся с другими антиретровирусными препаратами.

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

Применение тенофовира дизопроксил фумарата и эмтрицитабина может сопровождаться развитием лактат-ацидоза, тяжелой гепатомегалии с жировой инфильтрацией печени и липодистрофии.

Отмена рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина у ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующим гепатитом В может сопровождаться тяжелым обострением гепатита.

Побочные реакции препарата систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации:

Очень часто ($\geq 1/10$);

Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$);

Нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$);

Редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$);

Очень редко ($< 1/10000$), включая единичные случаи.

Частота	Эмтрицитабин	Рилпивирин гидрохлорид	Тенофовир дизопроксил фумарат
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>			
Часто:	Нейтропения	Снижение количества лейкоцитов, снижение концентрации гемоглобина, снижение числа тромбоцитов	
Нечасто:	Анемия ²		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>			

Часто:	Аллергические реакции		
Нечасто:		Синдром восстановления иммунитета	
<i>Нарушения обмена веществ и питания:</i>			
Очень часто:		Повышение концентрации общего холестерина (натошак), повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (натошак)	Гипофосфатемия ¹
Часто:	Гипергликемия, гипертриглицеридемия	Снижение аппетита, повышение концентрации триглицеридов	
Нечасто:			Гипокалиемия ¹
Редко:			Лактат-ацидоз
<i>Нарушения психики:</i>			
Очень часто:	Бессонница, необычные сновидения	Депрессия, бессонница, необычные сновидения, нарушение сна, подавленное настроение	
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>			
Очень часто:	Головная боль	Головная боль, головокружение	Головокружение
Часто:	Головокружение	Сонливость	Головная боль
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i>			
Очень часто:	Диарея, тошнота	Тошнота, повышение активности панкреатической амилазы	Диарея, рвота, тошнота
Часто:	Повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности липазы сыворотки, рвота, боль в животе, диспепсия	Боль в животе, рвота, повышение активности липазы, дискомфорт в животе, сухость во рту	Боль в животе, вздутие живота, метеоризм
Нечасто:			Панкреатит
<i>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы:</i>			
Очень часто:		Повышение активности трансаминаз (АСТ и/или АЛТ)	
Часто:	Повышение активности аспартат-аминотрансферазы в сыворотке (АСТ) и/или повышение активности	Повышение концентрации билирубина	Повышение активности трансаминаз (АСТ и/или АЛТ)

	аланинамино- трансферазы в сыворотке (АЛТ), гипербилирубинемия		
Редко:			Жировая инфильтрация печени, гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>			
Очень часто:			Сыпь
Часто:	Везикулобулезная сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, сыпь, зуд, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации) ²	Сыпь	
Нечасто:	Ангионевротический отек ³		
Редко:			Ангионевротический отек ³
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i>			
Очень часто:	Повышение активности креатинкиназы		
Нечасто:			Рабдомиолиз ¹ , мышечная слабость ¹
Редко:			Остеомаляция (проявляющаяся в виде костной боли и иногда способствующая развитию переломов) ^{1,3} , миопатия ¹
<i>Нарушение функции почек и мочевыводящих путей:</i>			
Нечасто:			Повышение концентрации креатинина, протеинурия
Редко:			Почечная недостаточность (острая и хроническая), острый канальцевый некроз, проксимальная тубулопатия, включая синдром Фанкони, нефрит (включая острый интерстициальный нефрит) ³ , нефрогенный несахарный диабет
<i>Нарушения общего состояния и реакции в месте применения:</i>			
Очень часто:			Астения

Часто:	Боль, астения	Усталость	
--------	---------------	-----------	--

¹Эта побочная реакция может возникнуть как осложнение проксимальной тубулопатии. В отсутствии данного состояния она не считается связанной с применением тенофовира дизопроксила фумарата.

²При применении эмтрицитабина у детей анемия наблюдалась часто, а изменение цвета кожи (повышенная пигментация) очень часто.

³Данная побочная реакция была выявлена при постмаркетинговом наблюдении, но не регистрировалась в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях. Частотная категория оценивалась на основании статистических расчетов, исходя из общего количества пациентов, подвергшихся воздействию эмтрицитабина в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях (n=1563) или в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях тенофовира дизопроксила фумарата и в программе расширенного доступа (n=7319).

Отклонение от нормы лабораторных показателей

Липиды

Среднее изменение концентрации общего холестерина (натошак) составило 5 мг/дл, липопротеинов высокой плотности (натошак) – 4 мг/дл, липопротеинов низкой плотности (натошак) – 1 мг/дл и триглицеридов (натошак) – 7 мг/дл.

Концентрация креатинина в сыворотке крови

В ходе клинических исследований III фазы в течение первых четырех недель терапии рилпивирином наблюдалось увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, при этом концентрация креатинина оставалась стабильной вплоть до 48-й недели. После 48 недель терапии в среднем показатели составили 0,09 мг/дл (диапазон: от 0,20 мг/дл до 0,62 мг/дл). У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени повышение концентрации креатинина в сыворотке крови было сопоставимым с увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови у пациентов с нормальной функцией почек. Эти изменения были расценены как клинически незначимые, и ни один не прекратил терапию по причине увеличения концентрации креатинина в сыворотке крови.

Концентрация кортизола в сыворотке крови

В ходе клинических исследований III фазы через 96 недель терапии рилпивирином среднее уменьшение концентрации кортизола в крови составило 19,1 (от 30,85 до 7,37) ммоль/л. Кроме того, концентрация кортизола при стимулировании его выработки адренокортикотропным гормоном в группе рилпивирин была меньше ($18,4 \pm 8,36$ ммоль/л), чем в группе эфевиренца ($54,1 \pm 7,24$ ммоль/л). В группе рилпивирин среднее значение базальной концентрации кортизола и концентрации кортизола при стимулировании его выработки адренокортикотропным гормоном находились в пределах нормы. Описанные изменения не являлись клинически значимыми. Клинические признаки и/или симптомы дисфункции надпочечников или половых желез отсутствовали.

Описание отдельных побочных реакций

Нарушение функции почек

Поскольку рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин может вызывать повреждение почек, необходимо проводить мониторинг функции почек. Проксимальная ренальная тубулопатия обычно разрешалась или улучшалась после отмены тенофовира. Однако у некоторых пациентов, несмотря на отмену тенофовира, концентрация креатинина в крови полностью не восстанавливалась. У пациентов с риском возникновения почечной недостаточности (например, у пациентов с почечными факторами риска в анамнезе, с ВИЧ инфекцией или у пациентов, одновременно принимающих нефротоксичные препараты) существует повышенная степень риска неполного восстановления почечной функции после отмены тенофовира.

Взаимодействие с диданозином

Противопоказано совместное применение рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина и диданозина, поскольку это приводит к 40–60% повышению системного воздействия диданозина, что может повысить риск развития связанных с диданозином нежелательных реакций. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактат-ацидоза, иногда со смертельным исходом.

Дислипидемия, липодистрофия и обменные нарушения

Комбинированная антиретровирусная терапия сопровождается такими метаболическими нарушениями, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия. Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает перераспределение подкожно-жирового слоя (липодистрофию) у ВИЧ-инфицированных пациентов и проявляется потерей подкожной жировой клетчатки на периферии (верхние и нижние конечности) и лицевой области, накоплением висцерального жира, гипертрофию молочной железы и скопление подкожного жира в дорсоцервикальной области («горб буйвола»).

Синдром восстановления иммунитета

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

Остеонекроз

Случаи остеонекроза регистрировались особенно часто у пациентов с общепризнанными факторами риска, с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или при длительном воздействии

комбинированной антиретровирусной терапии. Частота этой нежелательной реакции не известна.

Лактат-ацидоз и тяжелая гепатомегалия с жировой инфильтрацией печени

При использовании нуклеозидных аналогов сообщалось о развитии лактат-ацидоза, обычно сопровождающегося жировой инфильтрацией печени. Лечение нуклеозидными аналогами должно быть отменено в случае появления гиперлактатемии и метаболического/лактат-ацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого подъема активности печеночных трансаминаз.

Обострение гепатита после отмены лечения

Следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующим гепатитом В после отмены рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина.

Ко-инфекция ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС

Профиль безопасности эмтрицитабина, рилпивирин и тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ и ВИЧ/ ВГС был схож с профилем безопасности, который наблюдался у пациентов, инфицированных ВИЧ без ко-инфекции.

Тем не менее, как и ожидалось, повышение активности АЛТ и АСТ у данной группы пациентов встречались чаще, чем в общей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Дети

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

В исследованиях применения эмтрицитабина у детей, дополнительно к нежелательным явлениям, наблюдаемым у взрослых пациентов, часто наблюдалась анемия и очень часто – гиперпигментация.

Побочные действия, выявленные в пострегистрационном периоде

В пострегистрационном периоде применения рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина были выявлены некоторые дополнительные побочные действия. Так как сведения о

данных побочных действиях были получены на добровольной основе и размер популяции неизвестен, то оценить их частоту невозможно.

Нарушения обмена веществ и питания: увеличение массы тела.

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей: в пострегистрационном периоде отмечались серьезные кожные реакции с системными проявлениями, включая различные виды сыпи, сопровождаемые лихорадкой, волдырями, конъюнктивитом, ангионевротическим отеком, повышением значений функциональных проб печени и/или эозинофилией.

Передозировка

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Поскольку в рилпивирине+тенофовире+эмтрицитабине содержится эмтрицитабин, рилпивирин гидрохлорид и тенофовира дизопроксила фумарат, все случаи лекарственного взаимодействия, выявленные для этих активными веществами или их комбинаций, могут возникать при применении рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина. Исследования лекарственного взаимодействия с этими препаратами проводились только у взрослых пациентов.

Рилпивирин метаболизируется, главным образом, с помощью изофермента P450 (CYP3A). Поэтому лекарственные препараты, индуцирующие или ингибирующие активность изофермента CYP3A, могут влиять на клиренс рилпивирин.

Препараты, противопоказанные для совместного применения

Наблюдалось снижение концентрации рилпивирин в плазме при одновременном применении рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина и лекарственных веществ,

индуцирующей активностью изоферментов CYP3A, что может приводить к снижению терапевтического эффекта рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин.

Наблюдалось снижение концентрации рилпивирин в плазме при одновременном применении рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин с ингибиторами протонной помпы (из-за повышения pH в желудке), что может приводить к снижению терапевтического эффекта комбинированного рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин.

Диданозин: одновременный прием рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин и диданозина противопоказан.

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин – это комбинированный лекарственный препарат, поэтому его противопоказано применять одновременно с другими препаратами, содержащими любой из его компонентов: эмтрицитабин, рилпивирин гидрохлорид или тенофовир дизопроксила фумарат.

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин противопоказано применять одновременно с другими аналогами цитидина, например, с ламивудином. рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не следует назначать одновременно с адефовиром дипивоксилем.

Лекарственные вещества, которые выводятся почками: поскольку эмтрицитабин и тенофовир в основном выводятся почками, совместное применение рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин с лекарственными веществами, снижающими функцию почек или конкурирующими за активную канальцевую секрецию (например, цидофовир), может повысить концентрацию в сыворотке эмтрицитабин, тенофовира и/или совместно назначаемых препаратов.

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

Другие ННИОТ: противопоказано совместное применение рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин с другими ННИОТ.

Препараты, рекомендуемые для совместного применения с осторожностью

Ингибиторы изоферментов цитохрома P450: при совместном применении Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин с лекарственными средствами, ингибирующими активностью изофермента CYP3A, отмечалось повышение концентрации рилпивирин в плазме.

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

Субстраты Р-гликопротеина: рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин илпивирин+тенофовир+эмтрицитабин должен назначаться с осторожностью с лекарственными веществами, являющимися субстратами Р-гликопротеина (например, с дигоксином и дабигатраном). Рилпивирин ингибирует активность Р-гликопротеина *in vitro*. Клиническая значимость этого ингибирования неизвестна. Рилпивирин может подавлять активность Р-гликопротеина в кишечнике и влиять на метаболизм лекарств, транспортируемых Р-гликопротеинами в кишечнике, например, на концентрацию дабигатрана. Это может привести к повышению концентрации в плазме таких препаратов. Рилпивирин ингибирует активную канальцевую секрецию креатинина в почках. Благодаря этому же механизму может быть повышена экспозиция метформина в крови. В начале или после окончания совместного применения рилпивирин и метформина состояние пациентов должно тщательно контролироваться.

Другие виды взаимодействия

Взаимодействия между компонентами комбинированного рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин и совместно применяемыми лекарственными препаратами описываются ниже в Таблице 1 (повышение концентрации препарата показано стрелкой "↑", снижение – "↓" и отсутствие изменения – "↔").

Таблица 1. Взаимодействие между отдельными компонентами

рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин и другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C _{max} , минимальная концентрация в плазме (C _{min}) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
<i>Антиретровирусные средства</i>		
<i>Нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ/Н(т)ИОТ).</i>		

Диданозин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Диданозин (400мг один раз в день)/Рилпивирин ¹	Диданозин: AUC: ↑ 12% C _{min} : не применимо C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Диданозин/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Одновременный прием тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина приводит к 40-60% увеличению системного воздействия диданозина, что может привести к повышению риска нежелательных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактатацидоза, иногда с летальным исходом. Совместное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина в дозе 400 мг в день связано со значимым снижением количества CD4 клеток, возможно вследствие внутриклеточного взаимодействия, повышающего концентрацию фосфорилированного (активного) диданозина. Совместное назначение сниженной дозы диданозина 250 мг с тенофовира дизопроксила фумаратом сопровождалось сообщениями о высокой частоте вирусологической неэффективности при использовании нескольких изучаемых комбинированных лекарственных форм для лечения ВИЧ-1-инфекции.	Одновременный прием рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина и диданозина не рекомендуется.
Ингибиторы протеазы – усиленные низкой дозой ритонавира		
Атазанавир/ Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременный прием комбинации рилпивирин/тенофовир/эмтрици

Атазанавир/ Ритонавир/ рилпивирин	Взаимодействие не изучалось.	табин с усиленными ритонавиром ИП вызывает повышение концентрации рилпивирин в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A). Коррекция дозы не требуется.
Атазанавир (300 мг один раз в день)/ Ритонавир (100 мг один раз в день)/ Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг один раз в день)	Атазанавир AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Тенофовир: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	
Дарунавир/ Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир (800 мг один раз в день)/ Ритонавир (100 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹	Дарунавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 130% C _{min} : ↑ 178% C _{max} : ↑ 79%	
Дарунавир (300 мг один раз в день)/ Ритонавир (100 мг один раз в день)/ Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг один раз в день)	Дарунавир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	
Лопинавир/ритонавир /эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Лопинавир (400 мг 1 раз в день) / ритонавир (100 мг 2 раза в день) / рилпивирин ¹ (мягкие капсулы)	Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	
Лопинавир (400 мг 1 раз в день) / ритонавир (100 мг 2 раза в день) / тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг 1 раз в	Лопинавир/ритонавир AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32%	

день)	$C_{max} \leftrightarrow$ $C_{min}: \uparrow 51\%$	
Антагонисты рецептора CCR5		
Маравирок/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия. Коррекция дозы не требуется.
Маравирок/ Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось	
Маравирок (300 мг 2 раза в день)/ Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг один раз в день)	$AUC: \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$ Концентрация тенофовира не измерялась, взаимодействия не ожидается	
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия. Коррекция дозы не требуется.
Ралтегравир/ Рилпивирин	Ралтегравир: $AUC: \uparrow 9\%$ $C_{min}: \uparrow 27\%$ $C_{max}: \uparrow 10\%$ Рилпивирин: $AUC: \leftrightarrow$ $C_{min}: \leftrightarrow$ $C_{max} \leftrightarrow$	
Ралтегравир (400 мг два раза в день)/ Тенофовир дизопроксила фумарат	Ралтегравир: $AUC: \uparrow 49\%$ $C_{12h} \uparrow 3\%$ $C_{max}: \uparrow 64\%$ (механизм взаимодействия неизвестен) Тенофовир: $AUC: \downarrow 10\%$ $C_{12h} \downarrow 13\%$ $C_{max}: \downarrow 23\%$	
Другие противовирусные препараты		
Комбинация ледипасвир/софсбувир	Было показано увеличение концентрации тенофовира при совместном применении с комбинацией ледипасвир/софсбувир	Пациенты, принимающие рилпивирин+тенофовира+эм трицитабина совместно с комбинацией ледипасвир/софсбувир, должны находиться под наблюдением на предмет возникновения нежелательных реакций, обусловленных тенофовиром.

Рибавирин	Взаимодействие с компонентами рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина не изучалось.	Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия. Коррекция дозы не требуется
Телапревир/ Рилпивирин	Телапревир: AUC: ↓ 5 % C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 3 % Рилпивирин: AUC: ↑ 78 % C _{min} : ↑ 93 % C _{max} : ↑ 49 %	Совместное применение рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина и теллапревира может вызывать увеличение концентрации рилпивирин в плазме. Коррекция дозы не требуется.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кетоконазол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	Сопутствующее использование рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина с азольными противогрибковыми препаратами может вызывать повышение концентрации рилпивирин в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A)
Кетоконазол (400 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹ Флуконазол ² Итраконазол ² Позаконазол ² Вориконазол ²	Кетоконазол: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30%	
Кетоконазол/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось	
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифабутин/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	При совместном применении рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина с рифабутином возможно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина. В случае необходимости совместного применения рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина и рифабутина рекомендуется дополнительно
Рифабутин (300 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹	Рифабутин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-0-дезацетил-рифабутин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31% Рилпивирин (50 мг один раз в день): AUC: ↑ 16% C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 43%	

	(по сравнению с приемом 25 мг рилпивирин 1 раз в день без каких-либо других препаратов)	принимать 25 мг рилпивирин в день в течение всего периода совместного применения с рифабутином. Вместе с прекращением приема рифабутина необходимо отменить и дополнительный прием 25 мг рилпивирин.
Рифабутин/ Тенофовир дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось	
Рифампицин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	
Рифампицин (600 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹	Рифампицин: AUC: ↔ C _{min} : не применимо C _{max} : ↔ 25-дезацетил-рифампицин: AUC: ↓ 9% C _{min} : не применимо C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69%	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться в комбинации с рифампицином, поскольку при сопутствующем применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности препарата Тенрилтаб.
Рифампицин (600 мг один раз в день)/ Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг один раз в день)	Рифампицин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Рифапентин ²	Взаимодействие с компонентами рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина не изучалось	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться в комбинации с рифампицином, поскольку при сопутствующем применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина.
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ		
Кларитромицин Эритромицин	Взаимодействие с каким-либо компонентом	Одновременный прием рилпивирин+тенофовира+эм

Тролеандомицин	рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не изучалось	трицитабина с макролидными антибиотиками может вызвать повышение концентрации рилпивирин в плазме (ингибирование активности изоферментов CYP3A). Если имеется возможность, следует обсудить вопрос об использовании альтернативных препаратов, например, азитромицина.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Карбамазепин Оскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата не изучалось	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться в комбинации с противосудорожными препаратами, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабина.
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Дексаметазон (системный, за исключением использования однократных доз)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата не изучалось	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться в комбинации с системным дексаметазоном, поскольку при сопутствующем применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабина. Следует обсудить вопрос об использовании альтернативных препаратов, особенно при длительном лечении.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен использоваться в комбинации с ингибиторами протонной помпы, поскольку при сопутствующем применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (снижение всасывания, повышение pH желудка). Это может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина.
Омепразол (20 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹ Лансопразол ² Рабепразол ² Пантопразол ² Эзомепразол ²	Омепразол: AUC: ↓ 14% C _{min} : не применимо C _{max} : ↓ 14% Рилпивирин: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40%	
Омепразол/ Тенофовир дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
АНТАГОНИСТЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Фамотидин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин должен использоваться с особой осторожностью в комбинации с антагонистами H ₂ -рецепторов, поскольку при сопутствующем применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (снижение всасывания, повышение pH желудка). Должны использоваться только те антагонисты H ₂ -рецепторов, которые можно применять один раз в день. Следует строго следить за схемой дозирования антагонистов H ₂ -рецепторов, которые должны назначаться, как минимум, за 12 часов до или через 4 часа после получения рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина.
Фамотидин (однократная доза 40 мг за 12 часов до приема рилпивирин)/ Рилпивирин ¹ Циметидин ² Низатидин ² Ранитидин ²	Рилпивирин: AUC: ↓ 9% C _{min} : не применимо C _{max} : ↑ 21%	
Фамотидин (однократная доза 40 мг за 2 часа до приема рилпивирин)/ Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↓ 76% C _{min} : не применимо C _{max} : ↑ 21%	
Фамотидин (однократная доза 40 мг за 4 часа до приема рилпивирин)/Рилпивирин ¹	Рилпивирин: AUC: ↑ 13% C _{min} : не применимо C _{max} : ↑ 21%	
Фамотидин/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА		
Антациды (например, гидроксид магния или алюминия, карбонат кальция)	Взаимодействие с каким-либо компонентом рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина не изучалось	Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин должен использоваться с осторожностью в комбинации с антацидами, поскольку при сопутствующем

		назначении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (снижение всасывания, повышение pH желудка). Антациды должны назначаться либо, как минимум, за 2 часа до или через 4 часа после получения рилпивирин+тенофовира+эм трицитабина.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	При одновременном приеме метадона и рилпивирин+тенофовира+эм трицитабина коррекции дозы не требуется. Однако рекомендуется наблюдать за клиническим состоянием пациента, поскольку некоторым пациентам может потребоваться коррекция поддерживающей дозы метадона.
Метадон (60-100 мг один раз в день, индивидуализированная доза)/ Рилпивирин	R(-) метадон: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% Рилпивирин: AUC: ↔ * C _{min} : ↔ * C _{max} : ↔ * *на основании исторического контроля	
Метадон/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Метадон: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Парацетамол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется
Парацетамол (однократная доза 500 мг)/ Рилпивирин ¹	Парацетамол: AUC: ↔ C _{min} : не применимо C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	
Парацетамол/ Тенофовира дизопроксила	Взаимодействие не изучалось.	

фумарат		
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Этинилэстрадиол/ Норэтиндрон/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	
Этинилэстрадиол (0,035 мг один раз в день)/ Рилпивирин Норэтиндрон (1 мг один раз в день)/ Рилпивирин	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17% Норэтиндрон: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ * C _{min} : ↔ * C _{max} : ↔ * *на основании исторического контроля	Коррекции дозы не требуется
Этинилэстрадиол/ Норэтиндрон/ Тенофовир дизопроксила фумарат	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дигоксин	Взаимодействие с каким-либо компонентом рилпивирин+тенофовира+эмтр ицитабина не изучалось	Может повыситься концентрация дигоксина в плазме (ингибирование Р- гликопротеина в кишечнике). Рекомендуется контролировать концентрацию дигоксина в крови при совместном назначении с рилпивирин+тенофовира+эм трицитабина.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Дабигатран	Взаимодействие с каким-либо компонентом рилпивирин+тенофовира+эмтр ицитабина не изучалось	Дабигатран следует с осторожностью назначать вместе с рилпивирин+тенофовира+эм трицитабина, поскольку предполагается повышение концентрации дабигатрана в плазме крови (ингибирование Р- гликопротеина в кишечнике).

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА		
Метформин (однократная доза 850 мг)/ рилпивирин	Метформин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Коррекции дозы не требуется.
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не проводилось исследований взаимодействий ни с одним из активных компонентов препарата Тенрилтаб.	Рилпивирин+тенофовир+эмтри ицитабин не должен использоваться одновременно с препаратами, содержащими Зверобой продырявленный, поскольку при сопутствующем назначении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме. Это может привести к снижению терапевтической эффективности рилпивирин+тенофовира+эм трицитабина.
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ		
Аторвастатин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Аторвастатин (40 мг один раз в день)/ Рилпивирин ¹	Аторвастатин: AUC: ↔ C _{min} : ↓15% C _{max} : ↑35% Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓9%	
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА (ФДЭ-5)		
Силденафил/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется
Силденафил (однократная доза 50 мг)/ Рилпивирин ¹ Варденафил ² Тадалафил ²	Силденафил: AUC: ↔ C _{min} : Не применимо C _{max} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Силденафил/ Тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось	

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

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

Исследования, проводившиеся с другими лекарственными препаратами

Эмтрицитабин

In vitro эмтрицитабин не подавляет метаболизм, опосредованный воздействием любого из следующих изоферментов CYP450 человека: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Эмтрицитабин не ингибирует активность фермента, ответственного за глюкуронизацию.

Не имеется клинически значимой фармакокинетической взаимосвязи при совместном назначении эмтрицитабина с индинавиром, зидовудином, ставудином или фамцикловиrom.

Тенофовира дизопроксила фумарат

Совместное назначение ламивудина, индинавира, эфавиренза, нелфинавира или саквинавира (усиленного ритонавиром), рибавирина или адефовира дипивоксила с тенофовира дизопроксилем фумаратом не вызывало какого-либо значимого фармакокинетического взаимодействия.

Комбинированный препарат эмтрицитабин + тенофовир

Совместное назначение такролимуса с эмтрицитабином/тенофовира дизопроксилем фумаратом не вызывало какого-либо значимого фармакокинетического взаимодействия.

Особые указания

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

Вирусологическая неэффективность терапии и развитие резистентности

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не оценивался у пациентов, имевших в анамнезе вирусологическую неэффективность при терапии каким-либо антиретровирусным средством. рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен назначаться пациентам с ВИЧ-1 инфекцией, имеющим мутацию в кодоне K65R. Следует руководствоваться перечнем связанных с рилпивиринем мутаций только при назначении рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина пациентам, ранее не получавшим терапию.

У участников исследования, получавших эмтрицитабин+тенофовир в комбинации с рилпивиринем с РНК ВИЧ-1 свыше 100 000 копий/мл на момент начала терапии чаще

отмечалось отсутствие вирусологического ответа, по сравнению с пациентами, у которых на момент начала терапии показатели РНК ВИЧ-1 были не более 100 000 копий/мл.

Наблюдаемая вирусологическая неэффективность у пациентов с показателями РНК ВИЧ-1 свыше 100 000 копий/мл на момент начала терапии при лечении комбинацией эмтрицитабин+тенофовир и рилпивирин приводила к более высокой частоте формирования резистентности к препаратам класса ННИОТ. У пациентов с наблюдаемой вирусологической неудачей терапии рилпивирин, чаще развивалась резистентность к ламивудину/эмтрицитабину, по сравнению с пациентами с наблюдаемой вирусологической неэффективностью, получавшими препарат эфавиренз.

В связи с этим применение рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин показано для лечения инфекции ВИЧ-1 в качестве первой линии терапии у пациентов, имеющих показатели РНК ВИЧ-1 в пределах не более 100 000 копий/мл.

Как и для других антиретровирусных препаратов, перед началом терапии рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин следует проанализировать генотипическую устойчивость.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

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

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

Совместное назначение с другими лекарственными препаратами

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен назначаться совместно с другими лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксила фумарат или другие аналоги цитидина, например, ламивудин. Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не следует применять одновременно с адефовира дипивоксилем. Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не следует применять совместно с рилпивирин, за исключением тех случаев, когда необходима коррекция дозы (например, при совместном приеме с рифабутин).

Совместное назначение комбинации рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина и диданозина

Противопоказано совместное назначение этих препаратов, поскольку системное воздействие диданозина значительно повышается после совместного применения с

тенофовира дизопроксила фумаратом, что может повысить риск развития побочных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактат-ацидоза, иногда с летальным исходом.

Нарушение функции почек

Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин противопоказано назначать пациентам с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин). Данным пациентам требуется корректировка интервала режима дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата, что не может быть осуществлено при использовании комбинированного препарата. Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин не должен приниматься совместно с нефротоксичными лекарственными средствами, или вскоре после их отмены.

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

Рекомендуется оценивать клиренс креатинина у всех пациентов до начала лечения рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабином, а также оценивать функцию почек (клиренс креатинина и концентрацию фосфатов в плазме) через 2-4 недели и через 3 месяца после начала применения препарата, а затем каждые 3-6 месяцев у пациентов без факторов риска развития нарушения функции почек. У пациентов с риском развития нарушения функции почек, включая пациентов с нарушением функции почек в анамнезе на фоне применения адефовира дипивоксила, следует чаще контролировать функцию почек.

Если у какого-либо пациента, получающего рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин, концентрация фосфатов в сыворотке составляет < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или клиренс креатинина снижен до < 50 мл/мин, функция почек должна оцениваться повторно в течение одной недели, включая определение концентраций глюкозы и калия в крови и глюкозы в моче. Поскольку рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин является комбинированным лекарственным средством, и интервалы дозирования его отдельных компонентов не могут быть изменены, лечение рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин следует прекращать у пациентов с подтвержденным снижением клиренса креатинина до < 50 мл/мин или снижением концентрации фосфатов в сыворотке < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Если показана отмена одного из компонентов препарата или необходима коррекция дозы, можно использовать имеющиеся на рынке отдельные лекарственные формы эмтрицитабина, рилпивирин гидрохлорида и тенофовира дизопроксила фумарата.

Влияние на костную ткань

С помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) было выявлено небольшое, но статистически значимое снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и содержания минералов в костной ткани (СМКТ) по сравнению с исходным значением, которое оказалось одинаковым для группы рилпивирин и контрольной группы.

Имеются данные о снижении МПКТ в позвоночнике и изменении уровня биомаркеров костной ткани в сравнении с исходным значением у пациентов получающих лечение тенофовира дизопроксила фумаратом. Однако не отмечалось повышения риска переломов или признаков клинически значимых костных нарушений.

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

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

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

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

При одновременном назначении препаратов для лечения гепатита В или С см. также инструкции по применению этих препаратов. Безопасность и эффективность рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин при лечении хронического гепатита В не оценивалась. Эмтрицитабин и тенофовир по отдельности и в комбинации демонстрировали активность в отношении вируса гепатита В в фармакодинамических исследованиях.

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

Заболевания печени

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

Маловероятно, что пациентам с недостаточностью функции печени легкой и средней степени может потребоваться коррекция дозы рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина. Рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин должен использоваться с осторожностью у пациентов с недостаточностью функции печени средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан для назначения пациентам с недостаточностью функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

У пациентов с нарушением функции печени в анамнезе также отмечается повышенная частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в соответствии со стандартной практикой. Если у таких пациентов имеются признаки ухудшения заболевания печени, следует рассмотреть вопрос о приостановлении или отмене лечения.

Лактат-ацидоз

При использовании аналогов нуклеозидов сообщалось о развитии лактат-ацидоза, обычно сопровождавшегося жировой инфильтрацией печени. Ранние проявления этого состояния (симптоматическая гиперлактатемия) включают симптомы нарушения пищеварения в легкой форме (тошнота, рвота, боль в животе), неспецифические симптомы (недомогание, потеря аппетита, снижение массы тела), респираторные симптомы (частое и/или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (включая мышечную слабость). Лактат-ацидоз связан с высоким уровнем смертности и может сопровождаться панкреатитом, недостаточностью функции печени и почек. Лактат-ацидоз обычно возникает после нескольких месяцев терапии.

Лечение аналогами нуклеозидов должно быть прекращено в случае развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического/лактат-ацидоза, прогрессирующей

гепатомегалии или быстро увеличивающейся активности аминотрансфераз. Аналоги нуклеозидов должны с осторожностью назначаться всем пациентам (особенно женщинам с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или с другими известными факторами риска (включая определенные лекарственные средства и алкоголь). Особому риску могут быть подвержены пациенты с сопутствующей ВГС-инфекцией, получающие альфа-интерферон и рибавирин.

Пациенты с повышенным риском должны находиться под тщательным контролем.

Перераспределение подкожной жировой клетчатки (ПЖК)

Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать перераспределение ПЖК (липодистрофию) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Точный механизм возникновения и отдаленные последствия этого явления в настоящее время не известны. Предполагается, что существует связь между развитием висцерального липоматоза и приемом ингибиторов протеазы (ИП), а также между липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ). Повышенный риск развития липодистрофии связан с такими индивидуальными факторами, как пожилой возраст, а также факторами, имеющими отношение к приему лекарственных средств, например, более длительный курс антиретровирусной терапии и связанные с этим нарушения метаболизма. Клинический осмотр пациентов должен включать оценку физических признаков перераспределения подкожного жира. Следует рассмотреть вопрос о необходимости контроля концентрации липидов в сыворотке натощак и концентрации глюкозы в крови. При наличии клинических показаний, должно проводиться лечение липидных нарушений.

Митохондриальные нарушения

Нуклеозиды и аналоги нуклеозидов продемонстрировали способность вызывать *in vitro* и *in vivo* митохондриальные нарушения различной степени. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-негативных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов. Среди основных зарегистрированных побочных реакций отмечаются гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти изменения часто имеют преходящий характер. Были зарегистрированы некоторые отдаленные неврологические нарушения (гипертония, судороги, поведенческие нарушения). В настоящее время неизвестно, являются ли неврологические нарушения преходящими или постоянными. Все дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию нуклеозидов или аналогов нуклеозидов, даже ВИЧ-негативные новорожденные, в случае проявления соответствующих признаков или симптомов должны находиться под тщательным клинико-лабораторным наблюдением и

пройти тщательное обследование на предмет возможного наличия митохондриальных изменений.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета

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

Остеонекроз

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

Пожилые пациенты

Применение рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина не изучалось у пациентов старше 65 лет. У пожилых пациентов отмечается большая вероятность наличия сниженной функции почек, поэтому препарат должен назначаться с осторожностью в этой группе пациентов.

Контрацепция у мужчин и женщин

Во время приема рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина должны применяться эффективные средства контрацепции.

Репродуктивная функция

Не имеется данных о влиянии рилпивирин+тенофовира+эмтрицитабина на фертильность у людей.

Исследования у животных не указывают на вредное воздействие эмтрицитабина, рилпивирин гидрохлорида или тенофовира дизопроксила фумарата на фертильность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг + 300 мг + 200 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата.

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

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

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Пачки помещают в транспортную упаковку.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

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

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

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

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

Вице-президент по качеству и
регуляторным вопросам
АО «Фармасинтез»



Н.Ю. Малых