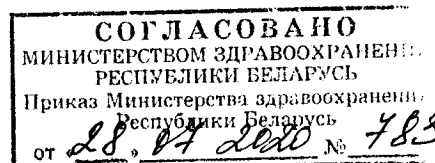


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



## ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства Вирадэй

**Торговое название:** Вирадэй

**Общая характеристика**

**Международное непатентованное название:** Эмтрицитабин + Тенофовира дизопроксил + Эфавиренц (Emtricitabine + Tenofovir disoproxil + Efavirenz)

**Описание:** Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с надписью «V» на одной стороне.

**Состав:** 1 таблетка содержит:

**активное вещество:** 200 мг эмтрицитабина, 300 мг тенофовира дизопроксил фумарата (эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила), 600 мг эфавиренца;

**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, железа оксид красный (E172), гидроксипропилметилцеллюлоза, крахмал кукурузный, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, гидроксипропилцеллюлоза;

**состав оболочки:** Opadry AMB Pink 80W54485 (поливиниловый спирт (частично гидролизированный), титана диоксид (E171), тальк, лецитин (E322), ксантановая камедь (E415), оксид железа желтый (E172), оксид железа красный (E172), Opadry AMB 80W56843 Brown (поливиниловый спирт (частично гидролизированный), титана диоксид (E171), тальк, железа оксид красный (E172), лецитин (E322), ксантановая камедь (E415)).

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой

**Фармакотерапевтическая группа:** Противовирусные средства для системного применения. Комбинации противовирусных препаратов для лечения ВИЧ инфекции.

**Код АТХ:** J05AR06

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эфавиренц - ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) вируса иммунодефицита человека тип 1 (ВИЧ-1). Эфавиренц неконкурентно ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и незначительно подавляет обратную транскриптазу ВИЧ-2 или ДНК-полимеразы ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  или  $\delta$ ). Эмтрицитабин - это нуклеозидный аналог цитидина. Тенофовира дизопроксил фумарат превращается *in vivo* в тенофовир, аналог нуклеозидного монофосфата (нуклеотида) аденозина монофосфата.

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

трифосфат и тенофовир дифосфат конкурентно ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1, что приводит к прекращению синтеза цепи ДНК.

Эмтрицитабин и тенофовир дифосфат являются слабыми ингибиторами ДНК-полимеразы млекопитающих, не наблюдалось признаков токсичности по отношению к митохондриям *in vitro* и *in vivo*.

#### Противовирусная активность *in vitro*

Эфавиренц продемонстрировал противовирусную активность в отношении большинства выделенных нефилогенетических штаммов А, В (подтипы, А, АЕ, АГ, С, D, F, G, J, и N), но проявил более слабую противовирусную активность в отношении подтипов вирусов группы О. Эмтрицитабин показал противовирусную активность в отношении подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F и G. Тенофовир проявил противовирусную активность в отношении подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F, G и группы О. Эмтрицитабин и тенофовир показали специфическую активность в отношении штаммов ВИЧ-2 и противовирусную активность в отношении вируса гепатита В.

В исследовании по оценке антивирусной активности *in vitro* комбинаций: эфавиренца и эмтрицитабина вместе, эфавиренца и тенофовира вместе, эмтрицитабина и тенофовира вместе наблюдался аддитивный синергизм противовирусных эффектов.

#### Резистентность

Устойчивость к эфавиренцу может определяться *in vitro* и проявляется в результате замещения одной или нескольких аминокислот в обратной транскриптазе (ОТ) ВИЧ-1, в том числе, L100I, V108I, V179D и Y181C. K103N - наиболее частое замещение в ОТ, которое наблюдалось в вирусных штаммах, выделенных у пациентов, подвергавшихся рецидивам вирусной нагрузки в ходе клинических исследований эфавиренца. Замены также наблюдались в положениях 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 или 225, но с более низкой частотой, и часто только в сочетании с K103N. Профили перекрестной резистентности с эфавиренцем, невирапином и делавирдином *in vitro* показали, что замена K103N приводит к потере чувствительности ко всем трем ННИОТ.

Потенциал для развития перекрёстной резистентности между эфавиренцем и НИОТ из-за различных мест связывания на мишенях и разных механизмов действия низкий. Потенциал для развития перекрёстной резистентности между эфавиренцем и ингибиторами протеаз (ИП) низкий из-за разных участвующих целевых мишеней ферментов.

Устойчивость к эмтрицитабину или тенофовиру наблюдалась *in vitro* и у некоторых ВИЧ-1-инфицированных пациентов в связи с замещением M184V или M184I в ОТ эмтрицитабином или замещением K65R в ОТ тенофовиром. Никакие другие пути обеспечения устойчивости к эмтрицитабину или тенофовиру не выявлены. Эмтрицитабин-резистентные вирусы с мутацией M184V/I имели перекрестную резистентность к ламивудину, но сохранили чувствительность к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину. Мутация K65R могла быть также селективной для абакавира или диданозина и приводить к снижению чувствительности к этим лекарственным средствам, а также к ламивудину, эмтрицитабину и тенофовиру. Тенофовира дизопроксил фумарат не следует назначать пациентам с ВИЧ-1, содержащим мутацию K65R. Штаммы вирусов с мутациями K65R и M184V/I сохранили полную чувствительность к эфавиренцу.

У пациентов ВИЧ-1 экспрессируют до трех или более ассоциированных с аналогами тимидина мутаций, которые включают замещение либо M41L или L210W в ОТ и приводят к снижению чувствительности к тенофовира дизопроксил фумарату.

Резистентность *in vivo* (у пациентов, не получавших антиретровирусную терапию): В 144-недельном открытом рандомизированном клиническом исследовании (GS-01-934), у не получавших антиретровирусную терапию пациентов, у которых эфавиренц, эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат были использованы как монопрепараты (или как эфавиренц и фиксированная комбинация эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата в течение 96-144 недель), генотипирование проводили на штаммах ВИЧ-1 из

плазмы всех пациентов с подтвержденным уровнем РНК ВИЧ > 400 копий/мл на 144 неделе или после прекращения приема препарата. По данным на 144 неделе:

- мутация M184V/I определялась у 2-х из 19 (10,5%) исследованных штаммов из плазмы пациентов в группе, получавшей эфавиренц + эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, и у 10 из 29 (34,5%) исследованных штаммов из плазмы пациентов в группе, получавшей эфавиренц + ламивудин / зидовудин ( $p < 0,05$ ; использовали точный критерий Фишера для сравнения группы пациентов, получавших эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, с группой, получавшей ламивудин/зидовудин из общего числа всех субъектов).

- Ни один из исследованных вирусов не содержал мутации K65R.

- Генотипическая устойчивость к эфавиренцу, обусловленная преимущественно мутацией K103N, развивалась у вирусов 13 из 19 (68%) пациентов группы, получавшей эфавиренц + эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, и у вирусов 21 из 29 (72%) пациентов группы, получавшей эфавиренц + ламивудин / зидовудин.

#### Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В или С

Ограниченный опыт клинического применения у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) или С (ВГС), показывает, что применение эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата в составе комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) для лечения ВИЧ-инфекции также приводит к снижению концентрации ДНК вируса гепатита В (снижение до 3  $\log_{10}$  или 4-5  $\log_{10}$ , соответственно) (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### Дети

Безопасность и эффективность применения комбинированного препарата (эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил + эфавиренц) у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

#### **Фармакокинетика**

##### *Всасывание*

У ВИЧ-инфицированных пациентов пиковые концентрации эфавиренца в плазме крови достигаются через 5 часов, и стационарные концентрации достигаются через 6-7 дней. У 35 пациентов, получавших эфавиренц по 600 мг 1 раз в день, значение стационарной максимальной концентрации ( $C_{\max}$ ) составило  $12,9 \pm 3,7$  мкмоль (29%) [среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение (SD) (коэффициент вариации (CV %))], значение в равновесном состоянии  $C_{\min}$  было  $5,6 \pm 3,2$  мкмоль (57%), значение AUC было  $184 \pm 73$  мкмоль $\cdot$ ч (40%).

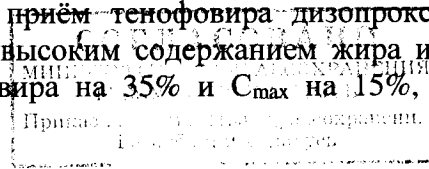
Эмтрицитабин быстро всасывается и пиковые концентрации в плазме достигаются через 1-2 часа после приема дозы. После многократного перорального приема дозы эмтрицитабина двадцатью ВИЧ-инфицированными пациентами, стационарная  $C_{\max}$  составила  $1,8 \pm 0,7$  мкг/мл (среднее значение  $\pm$  SD) (CV 39%), стационарная  $C_{\min}$   $0,09 \pm 0,07$  мкг/мл (80%) и AUC была  $10,0 \pm 3,1$  мкг $\cdot$ ч/мл (31%) в течение 24-часового интервала после приема препарата.

После перорального приема разовой дозы 300 мг тенофовира дизопроксил фумарата ВИЧ-1-инфицированными пациентами натощак, максимальные концентрации тенофовира были достигнуты в течение одного часа и значения  $C_{\max}$  и AUC (среднее значение  $\pm$  SD) (CV %) были  $296 \pm 90$  нг/мл (30%) и  $2287 \pm 685$  нг $\cdot$ ч/мл (30%), соответственно. Биодоступность при пероральном приеме тенофовира из тенофовира дизопроксил фумарата у пациентов натощак составляла примерно 25%.

##### *Влияние пищи*

Фармакокинетика комбинированного лекарственного средства не оценивалась в присутствии пищи.

При приеме эфавиренца в капсулах с пищей с высоким содержанием жира увеличилось среднее значение AUC и  $C_{\max}$  эфавиренца на 28% и 79%, соответственно, по сравнению с приемом натощак. По сравнению с приемом натощак, прием тенофовира дизопроксил фумарата и эмтрицитабина в сочетании либо с пищей с высоким содержанием жира или легкой пищей увеличили среднее значение AUC тенофовира на 35% и  $C_{\max}$  на 15%, не затрагивая экспозицию эмтрицитабина.



Лекарственное средство Вирадэй рекомендуется принимать натощак, так как пища может увеличить экспозицию эфавиренца и может привести к увеличению частоты побочных реакций. Предполагается, что экспозиция тенофовира (AUC) будет примерно на 30% ниже после приёма лекарственного средства Вирадэй натощак по сравнению с приёмом ее отдельного компонента тенофовира дизопроксил фумарата с пищей.

#### Распределение

Эфавиренц в высокой степени (>99%) связывается с белками плазмы человека, в основном с альбуминами.

*In vitro* связывание эмтрицитабина с белками плазмы человека составляет <4% и не зависит от концентрации в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл. После внутривенного введения объем распределения эмтрицитабина был примерно равен 1,4 л/кг. После перорального приёма эмтрицитабин широко распределяется по всему организму. Среднее соотношение концентраций в плазме и крови составляет примерно 1,0, а среднее соотношение концентраций в сперме и плазме составляет примерно 4,0.

*In vitro* связывание тенофовира с белками человеческой плазмы или сыворотки составляет <0,7% и 7,2%, соответственно, в диапазоне концентраций тенофовира 0,01 мкг/мл – 25 мкг/мл. После внутривенного введения объем распределения тенофовира был примерно равен 800 мл/кг. После перорального приёма тенофовир широко распределяется по всему организму.

#### Биотрансформация

Исследования на людях и исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что эфавиренц главным образом метаболизируется системой цитохромов P 450 (CYP), с образованием гидроксилированных метаболитов с последующей их глюкуронидацией. Эти метаболиты, по существу, неактивны в отношении ВИЧ-1. Исследования *in vitro* показывают, что CYP3A4 и CYP2B6 являются основными изоферментами, ответственными за метаболизм эфавиренца и, что он ингибирует CYP-изоферменты 2C9, 2C19 и 3A4. В исследованиях *in vitro* эфавиренц не ингибирует CYP2E1 и ингибирует CYP2D6 и CYP1A2 только в концентрациях, значительно превышающих те, которые применяются в клинике.

Экспозиция эфавиренца в плазме может быть увеличена у пациентов с гомозиготным генетическим вариантом G516T изофермента CYP2B6. Клинические последствия такого объединения неизвестны; однако, потенциал для увеличения частоты и тяжести эфавиренц-связанных неблагоприятных явлений не может быть исключен.

Эфавиренц, как было показано, индуцирует CYP3A4 и CYP2B6, в результате чего индуцируется его собственный метаболизм, который может быть клинически значимым у некоторых пациентов. У неинфицированных добровольцев, многократные дозы от 200 до 400 мг в день в течение 10 дней привели к более низкой, чем предполагалось степени накопления (22-42%) и более короткому конечному периоду полувыведения от 40 до 55 часов (период полувыведения однократной дозы 52-76 часов). Также было показано, что эфавиренц индуцирует UGT1A1. Экспозиция ралтегравира (субстрат UGT1A1) снижается в присутствии эфавиренца. Хотя данные *in vitro* свидетельствуют о том, что эфавиренц ингибирует CYP2C9 и CYP2C19, были противоречивые сообщения о том, как увеличивается и уменьшается его воздействие на субстраты этих ферментов при совместном применении с эфавиренцем *in vitro*. Чистый эффект их совместного применения неясен.

Метаболизм эмтрицитабина ограничен. Биотрансформация эмтрицитабина включает окисление тиолового фрагмента с образованием 3'-диастереомеров сульфоксида (примерно 9% дозы) и конъюгацию с глюкуроновой кислотой с образованием 2'-О-глюкуронида (приблизительно 4% дозы). В исследованиях *in vitro* установлено, что ни тенофовира дизопроксил фумарат, ни тенофовир не являются субстратами для ферментов CYP. Ни эмтрицитабин, ни тенофовир не ингибируют *in vitro* метаболизм лекарственных средств, опосредованный любой из основных изоформ CYP человека, участвующих в

биотрансформации лекарственных веществ. Кроме того, эмтрицитабин не ингибирует уридин-5'-дифосфоглюкуронил трансферазу, фермент, ответственный за глюкуронидацию.

#### *Выведение*

Эфавиренц имеет относительно длительный конечный период полувыведения, по крайней мере, 52 часа после однократной дозы (смотри также данные по биоэквивалентности, описанные выше) и от 40 до 55 часов после многократных доз. Примерно от 14% до 34% меченой дозы эфавиренца обнаруживалось в моче и менее 1% дозы выводилось из организма с мочой в неизменённом виде.

После перорального применения период полувыведения эмтрицитабина составляет около 10 часов. Эмтрицитабин выводится преимущественно почками с полным выведением дозы с мочой (около 86%) и калом (примерно 14%). 13% дозы эмтрицитабина выводится с мочой в виде трех метаболитов. Системный клиренс эмтрицитабина в среднем составляет 307 мл/мин.

После перорального приёма период полувыведения тенофовира составляет примерно от 12 до 18 часов. Тенофовир (после внутривенного введения) выводится главным образом почками посредством, как фильтрации, так и активной канальцевой транспортной системы, причём примерно 70-80% дозы выводится в неизменённом виде. Общий клиренс тенофовира в среднем составляет около 307 мл/мин. Почечный клиренс составляет примерно 210 мл/мин, что превышает уровень клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что активная канальцевая секреция является важной частью элиминации тенофовира.

#### **Фармакокинетика у отдельных групп пациентов**

##### *Пожилые пациенты*

Фармакокинетические исследования эфавиренца, эмтрицитабина или тенофовира у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) не проводились.

##### *Пол*

Фармакокинетика эмтрицитабина и тенофовира сходна у пациентов мужского и женского пола. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у женщин может отмечаться более высокая экспозиция эфавиренца, но они не проявляют меньшей переносимости к эфавиренцу.

##### *Этническое происхождение*

Ограниченные данные свидетельствуют, что азиатские и тихоокеанские островные пациенты могут иметь более высокую экспозицию эфавиренца, но они не проявляют меньшей переносимости к эфавиренцу.

##### *Дети*

Фармакокинетические исследования комбинированного лекарственного средства у младенцев и детей в возрасте до 18 лет не проводились.

##### *Нарушения функции почек*

Фармакокинетика эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата после совместного применения отдельных лекарственных форм или в форме комбинированного препарата не изучалась у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции почек.

Фармакокинетические параметры были определены после введения одной дозы отдельных препаратов эмтрицитабина 200 мг или тенофовира дизопроксил фумарата 245 мг у ВИЧ-неинфицированных пациентов с различной степенью нарушения функции почек (в соответствии с исходным клиренсом креатинина).

Среднее значение (CV %) экспозиции эмтрицитабина увеличилось с 12 мкг•ч/мл (25%) у пациентов с нормальной функцией почек до 20 мкг•ч/мл (6%), 25 мкг•ч/мл (23%) и 34 мкг•ч/мл (6%) у пациентов с легкими, умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек, соответственно.

Среднее значение (CV %) экспозиции тенофовира увеличилось с 2185 нг•ч/мл (12%) у пациентов с нормальной функцией почек, до 3064 нг•ч/мл (30%), 6009 нг•ч/мл (42%) и 15985 нг•ч/мл (45%) у пациентов с легкими, умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек, соответственно.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе, экспозиция между диализами лекарственных средств существенно увеличилась за 72 часа до 53 мкг•ч/мл (19%) для эмтрицитабина, и за 48 часов до 42857 нг•ч/мл (29%) для тенофовира.

Фармакокинетика эфавиренца не была изучена у пациентов с почечной недостаточностью. Однако менее 1% дозы эфавиренца выводится в неизменном виде с мочой, поэтому влияние почечной недостаточности на экспозицию эфавиренца, вероятно, будет минимальным.

Комбинированное лекарственное средство не рекомендуется к применению пациентам с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин). Пациентам с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек требуется коррекция дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата, которая не может быть достигнута с использованием таблетки комбинированного препарата.

#### *Нарушения функции печени*

Фармакокинетика комбинированного лекарственного средства у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции печени не изучалась. Вирадэй у пациентов с легким нарушением функции печени должен применяться с осторожностью.

Вирадэй не должен использоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и не рекомендуется пациентам с умеренным нарушением функции печени. В исследовании однократной дозы эфавиренца, период полувыведения у конкретного пациента с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью-Туркотту (ЧПТ)) увеличивался в два раза, что указывает на потенциал для гораздо большей степени кумуляции. Исследования многократных доз эфавиренца не показали существенного влияния на фармакокинетику препарата у пациентов с лёгким нарушением функции печени (класс А по Чайлд-Пью-Туркотту) по сравнению с контрольной группой. Было недостаточно данных, чтобы определить, влияет ли умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (класс В или С по Чайлд-Пью-Туркотту) на фармакокинетику эфавиренца.

Фармакокинетика эмтрицитабина у неинфицированных вирусным гепатитом В (ВГВ) пациентов с различной степенью печеночной недостаточности не была изучена. В целом, фармакокинетика эмтрицитабина у инфицированных ВГВ пациентов была аналогичной фармакокинетике у здоровых субъектов и ВИЧ-инфицированных пациентов.

Разовую дозу 300 мг тенофовира дизопроксил фумарата назначали ВИЧ-неинфицированным пациентам с разной степенью нарушений функции печени, определенной в соответствии с классификацией ЧПТ. Фармакокинетика тенофовира существенно не изменялась у пациентов с печеночной недостаточностью, поэтому предполагается, что коррекция дозы тенофовира дизопроксил фумарата этим пациентам не требуется.

#### **Показания к применению**

Вирадэй представляет собой комбинацию с фиксированной дозой эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата. Лекарственное средство показано для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1 инфекции), у взрослых в возрасте 18 лет и старше с уровнями вирусологической супрессии РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл при проведении комбинированной антиретровирусной терапии в течение более трёх месяцев. У пациентов не должно быть случаев вирусологической неэффективности при любой предшествующей антиретровирусной терапии, и до начала первого курса их антиретровирусного лечения должно быть доказано отсутствие штаммов вируса с мутациями, вызывающими выраженную устойчивость к каждому из трех компонентов лекарственного средства Вирадэй.

В настоящее время нет данных о клинических исследованиях с фиксированной комбинацией эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата у пациентов, ранее не получающих лечение, или у пациентов с интенсивной предшествующей терапией.

Отсутствуют данные в поддержку сочетания фиксированной комбинации эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата с другими антиретровирусными средствами.

### **Способ применения и дозировка**

Лечение должен начать врач, который имеет опыт в лечении ВИЧ-инфекции.

Таблетки следует принимать внутрь один раз в день, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды.

#### **Режим дозирования**

##### ***Взрослые***

Рекомендуемая доза лекарственного средства Вирадэй составляет 1 таблетка 1 раз в сутки.

Если прием дозы лекарственного средства был пропущен в течение 12 часов с момента обычного приема, то пациенту следует как можно скорее принять Вирадэй и вернуться к нормальному режиму дозирования. Если после пропуска приема дозы прошло более 12 часов, а это почти время приема следующей дозы, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, просто нужно возобновить обычный режим дозирования.

Если в течение 1 часа после приема лекарственного средства у пациента возникла рвота, следует принять еще одну таблетку. Если рвота у пациента возникла позже, чем через 1 час после приема лекарственного средства, то еще одну таблетку принимать не следует.

Лекарственное средство Вирадэй рекомендуется принимать натощак, так как пища может увеличить экспозицию эфавиренца и может привести к увеличению частоты побочных реакций. Для улучшения переносимости эфавиренца и предупреждения развития нежелательных эффектов со стороны нервной системы, рекомендуется принимать Вирадэй перед сном.

Предполагается, что экспозиция (AUC) тенофовира будет примерно на 30% ниже после приёма лекарственного средства Вирадэй натощак, по сравнению с приёмом её отдельного компонента тенофовира дизопроксил фумарата с пищей. Данные по снижению фармакокинетического воздействия в клинических условиях отсутствуют. У пациентов с подавленной вирусологической активностью можно ожидать, что клиническая значимость этого снижения будет ограничена.

Если показано прекращение терапии одним из компонентов лекарственного средства Вирадэй или если необходима модификация дозы, доступны отдельные препараты эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по применению этих лекарственных средств.

При прекращении лечения лекарственным средством Вирадэй следует учесть длительный период полувыведения эфавиренца и длительный внутриклеточный период полувыведения эмтрицитабина и тенофовира. Из-за внутрипопуляционной вариабельности этих параметров и сообщений в отношении развития резистентности, следует обратиться к руководствам по лечению ВИЧ, а также принять во внимание причину прекращения лечения.

**Коррекция дозы:** если Вирадэй назначают совместно с рифампицином пациентам с массой тела 50 кг или более, может быть рассмотрен приём ещё ~~дополнительной~~ дозы эфавиренца 200 мг/день (общая доза 800 мг).

#### **Особые группы пациентов**

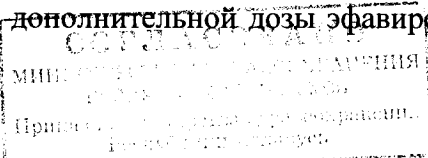
##### ***Пациенты пожилого возраста***

Следует с осторожностью назначать Вирадэй пациентам пожилого возраста.

##### ***Нарушения функции почек***

Вирадэй не рекомендуется к применению пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) <50 мл/мин).

Пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек требуется коррекция дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата, которая не может быть успешно выполнена при назначении таблетки комбинированного лекарственного средства (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).



### *Нарушения функции печени*

Фармакокинетика лекарственного средства не изучалась у пациентов с нарушением функции печени. Пациентов с легкой формой заболевания печени (класс А по Чайлд-Пью-Туркотту (ЧПТ)) можно лечить с использованием рекомендованной терапевтической дозы лекарственного средства Вирадэй. Пациентам необходим тщательный контроль нежелательных реакций, особенно нарушений со стороны нервной системы, связанных с приемом эфавиренца.

Если пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ прекращают приём лекарственного средства Вирадэй, то они должны находиться под тщательным контролем для диагностики обострения гепатита.

### *Дети*

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлена.

## **Побочное действие**

### Резюме профиля безопасности

Комбинация эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата изучалась на 460 пациентах в виде таблетки комбинированного препарата с фиксированной дозой (исследование AI266073) или в виде монокомпонентных препаратов (исследование GS-01-934). Нежелательные реакции, как правило, соответствуют тем, которые наблюдались в предыдущих исследованиях отдельных компонентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями были психические расстройства (16%), нарушения нервной системы (13%) и желудочно-кишечные расстройства (7%).

Сообщалось о тяжелых кожных реакциях, таких как синдром Стивенса-Джонсона и мультиформная эритема; психоневрологических побочных реакциях (в том числе о тяжелой депрессии, смерти в результате суицида, психозоподобном поведении, судорогах); тяжелых печеночных проявлениях; панкреатите и молочнокислом ацидозе (иногда с летальным исходом).

Также сообщалось о редких случаях нарушения функции почек, почечной недостаточности и тубулопатии проксимального типа (включая синдром Фанкони), иногда приводящих к костной патологии (нередко способствующей переломам). Рекомендуются проводить мониторинг функции почек у пациентов, получающих Вирадэй.

Прекращение терапии лекарственным средством Вирадэй у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ может привести к тяжелому обострению гепатита.

Назначение Вирадэй с пищей может увеличить экспозицию эфавиренца и может приводить к увеличению частоты побочных реакций.

### Список нежелательных реакций

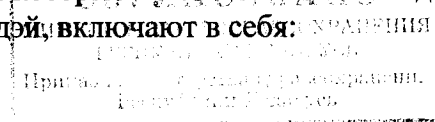
Нежелательные реакции в клинических исследованиях и пост-маркетингового опыта применения комбинации эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата и отдельных компонентов данной комбинации при комбинированной антиретровирусной терапии, приведены ниже в таблице 1, в которой нежелательные реакции распределены по системам организма, частоте и компонентам комбинированного лекарственного средства. В каждой частотной группировке нежелательные эффекты указаны в порядке снижения степени их клинической значимости.

Классификация частоты развития побочных эффектов: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ).

*Побочные реакции, связанные с приемом комбинированного препарата:* Возникающие при лечении нежелательные реакции, которые считаются, возможно, или вероятно, связанными с приемом комбинированного лекарственного средства и которые не были связаны с одним из отдельных компонентов лекарственного средства Вирадэй, включают в себя:

Часто: - анорексия

Нечасто: - сухость во рту





- бессвязная речь
- повышенный аппетит
- снижение либидо
- миалгия

**Таблица 1. Нежелательные реакции, связанные с приемом лекарственного средства Вирадэй, перечислены по компонентам лекарственного средства, к которым побочные реакции могут быть отнесены**

Частота развития	Вирадэй		
	Эфавиренц	Эмтрицитабин	Тенофовира дизопроксил фумарат
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>			
часто		нейтропения	
нечасто		анемия <sup>1</sup>	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>			
часто		аллергические реакции	
нечасто	гиперчувствительность		
<i>Нарушения метаболизма и питания:</i>			
очень часто			гипофосфатемия <sup>2</sup>
часто	гипертриглицеридемия <sup>3</sup>	гипергликемия гипертриглицеридемия	
нечасто	гиперхолестеринемия <sup>3</sup>		гипокалиемия <sup>2</sup>
редко			лактатацидоз <sup>3</sup>
<i>Психические нарушения:</i>			
часто	депрессия (тяжелая в 1,6% случаев) <sup>3</sup> , тревога <sup>3</sup> , необычные сновидения <sup>3</sup> , бессонница <sup>3</sup>	необычные сновидения, бессонница	
нечасто	попытка самоубийства <sup>3</sup> , суицидальное поведение <sup>3</sup> , психоз <sup>3</sup> , мания <sup>3</sup> , паранойя <sup>3</sup> , галлюцинации <sup>3</sup> , эйфория <sup>3</sup> , склонность к аффекту <sup>3</sup> , спутанность сознания <sup>3</sup> , агрессия <sup>3</sup>		
редко	совершенное самоубийство <sup>3,4</sup> , бред <sup>3,4</sup> , невроз <sup>3,4</sup>		
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>			
очень часто		головная боль	головокружение
часто	нарушения мозжечковой координации и равновесия <sup>3</sup> , сонливость (2,0%) <sup>3</sup> , головная боль (5,7%) <sup>3</sup> , снижение концентрации внимания (3,6%) <sup>3</sup> , головокружение (8,5%) <sup>3</sup>	головокружение	головная боль
нечасто	судороги <sup>3</sup> , амнезия <sup>3</sup> , нарушение мышления <sup>3</sup> , атаксия <sup>3</sup> , нарушение		

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
Приглашаю к сотрудничеству  
Генеральный директор

	координации движений <sup>3</sup> , возбуждение <sup>3</sup> , тремор		
<i>Нарушения со стороны органа зрения:</i>			
нечасто	нечеткость зрения		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:</i>			
нечасто	шум в ушах, головокружение (вертиго)		
<i>Нарушения со стороны сосудов:</i>			
нечасто	«приливы» крови к коже лица		
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i>			
очень часто		диарея, тошнота	диарея, рвота, тошнота
часто	диарея, рвота, боли в животе, тошнота	повышение уровня амилазы, в том числе амилазы поджелудочной железы, повышение уровня липазы сыворотки, рвота, боли в животе, диспепсия	боли в животе, вздутие живота, метеоризм
нечасто	панкреатит		панкреатит <sup>3</sup>
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i>			
часто	повышение уровней аспартатаминотранс- феразы (АСТ), аланин- аминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамил- трансферазы (ГГТ)	повышение уровней АСТ и/или АЛТ в сыворотке, гипербилирубинемия	повышение уровней трансаминаз
нечасто	острый гепатит		
редко	печеночная недостаточность <sup>3,4</sup>		стеатоз печени <sup>3</sup> , гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>			
очень часто	кожная сыпь (выраженная и умеренная – 11,6%, все степени тяжести - 18%)		кожная сыпь
часто	кожный зуд	везикулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, макуло-папулезная сыпь, сыпь, зуд, крапивница, изменение цвета кожи (усиленная пигментация) <sup>1</sup>	
нечасто	синдром Стивенса- Джонсона, мультиформная эритема <sup>3</sup> , кожная сыпь тяжелого течения (< 1%)	ангионевротический отек <sup>4</sup>	
редко	фотоаллергический дерматит		ангионевротический отек
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</i>			

очень часто		повышенный уровень креатинкиназы	
нечасто			рабдомиолиз <sup>2</sup> , мышечная слабость <sup>2</sup>
редко			остеомаляция (проявляется как боль в костях и нечасто является одной из причин переломов) <sup>2,4</sup> , миопатия <sup>2</sup>
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i>			
нечасто			повышенный уровень креатинина, протеинурия, проксимальная почечная тубулопатия, включая синдром Фанкони
редко			почечная недостаточность (острая и хроническая), острый тубулярный некроз, нефрит (включая острый интерстициальный нефрит) <sup>4</sup> , нефрогенный несахарный диабет
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:</i>			
нечасто	гинекомастия		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения:</i>			
очень часто			астения
часто	повышенная утомляемость	боль, астения	

<sup>1</sup> При применении эмтрицитабина у детей анемия наблюдалась часто, а изменение цвета кожи (усиление пигментации) - очень часто.

<sup>2</sup> Эти нежелательные реакции могут возникнуть как следствие тубулопатии проксимального типа. При отсутствии данного состояния эти нежелательные реакции не считаются причинно-связанными с тенофовира дизопроксил фумаратом.

<sup>3</sup> См. раздел «Описание отдельных побочных реакций».

<sup>4</sup> Эти побочные реакции были установлены в пост-маркетинговых наблюдениях для каждого компонента: эфавиренца, эмтрицитабина или тенофовира дизопроксил фумарата.

Частота оценивалась на основе статистического анализа общего количества пациентов, принимавших эфавиренц, эмтрицитабин или тенофовира дизопроксил фумарат в клинических испытаниях.

#### Описание отдельных побочных реакций

##### Сыпь

В клинических испытаниях эфавиренца сыпь проявлялась как слабо или умеренно выраженные макулопапулезные кожные высыпания, возникающие в течение первых двух недель после начала терапии эфавиренцем. У большинства пациентов сыпь исчезала в течение одного месяца при продолжении терапии эфавиренцем. У пациентов, прервавших лечение из-за сыпи, приём Вирадэй может быть возобновлен. При повторном применении

лекарственного средства Вирадэй рекомендуется использование соответствующих антигистаминных препаратов и/или кортикостероидов.

#### *Нарушения психики*

Пациенты с указанием в анамнезе на психические расстройства, подвергаются в большей степени риску развития серьезных психических побочных реакций, перечисленных в колонке таблицы для эфавиренца.

#### *Симптомы со стороны нервной системы:*

Симптомы со стороны нервной системы часто связаны с эфавиренцем, одним из компонентов лекарственного средства Вирадэй. В клинических контролируемых исследованиях эфавиренца, симптомы со стороны нервной системы от умеренно до сильно выраженной интенсивности отмечались у 19% (выраженной 2%) пациентов, а у 2% пациентов из-за данных симптомов лечение прекратили. Они обычно проявляются в течение первых одного или двух дней терапии эфавиренцем и, как правило, исчезают после двух-четырех недель лечения. Они могут возникать чаще, если Вирадэй принимают одновременно с пищей, возможно, из-за повышения концентрации эфавиренца в плазме. Прием лекарственного средства Вирадэй перед сном улучшает переносимость этих симптомов.

#### *Печеночная недостаточность при приеме эфавиренца*

В постмаркетинговом периоде сообщалось о печеночной недостаточности, включая случаи у пациентов без ранее существовавшего заболевания печени или других известных факторов риска, иногда характеризующейся молниеносным течением, в некоторых случаях приводя к необходимости трансплантации печени или летальному исходу.

#### *Нарушение функции почек*

Так как применение Вирадэй может привести к поражению почек, рекомендуется проводить мониторинг их функции. После отмены тенофовира дизопроксил фумарата тубулопатия проксимального типа, как правило, устраняется или состояние улучшается. Однако у некоторых пациентов снижение клиренса креатинина устраняется не полностью, несмотря на отмену тенофовира дизопроксил фумарата. У пациентов с риском развития почечной недостаточности (например, у пациентов с исходными почечными факторами риска, прогрессирующим ВИЧ-заболеванием, или у пациентов, получающих сопутствующую терапию нефротоксичными препаратами) существует более высокий риск развития неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену тенофовира дизопроксил фумарата (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### *Взаимодействие с диданозином*

Одновременное применение лекарственного средства Вирадэй и диданозина не рекомендуется, так как это приводит к повышению системной концентрации диданозина на 40-60%, что может увеличивать риск развития побочных реакций, связанных с приемом диданозина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактацидоза, иногда с летальным исходом.

#### *Лактацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом*

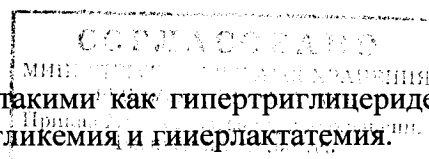
Были сообщения о случаях лактацидоза при использовании аналогов нуклеозидов, как правило, связанного с жировой дистрофией печени. Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить в случаях развития симптоматической гиперлактатемии и метаболического / молочнокислого ацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровня aminotransferаз.

#### *Липиды, липодистрофии и метаболические нарушения*

КАРТ была связана с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину, гипергликемия и гиперлактатемия.

КАРТ связана с перераспределением жира (липидистрофия) у ВИЧ-инфицированных пациентов, включая атрофию подкожного жира на периферии и лице, накопление внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофией молочных желез и накоплением жира в задней части шеи («горб бизона»).

#### *Синдром восстановления иммунитета*



У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса); однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### *Остеонекроз*

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

#### *Дети*

Данных по безопасности для детей до 18 лет недостаточно. В этой популяции прием препарата противопоказан.

#### Другие особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Применение лекарственного средства Вирадэй у пациентов в возрасте старше 65 лет не изучено. Более вероятно, что у людей пожилого возраста могут быть снижены функции почек или печени, поэтому следует проявлять осторожность при лечении пожилых пациентов лекарственным средством Вирадэй.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Поскольку тенофовир может оказывать нефротоксическое действие, пациентам с нарушением функции почек, принимающим данный препарат, рекомендуется тщательный контроль функции почек (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности»).

##### *Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ или ВГС*

Профиль безопасности эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС был схож с профилем безопасности, который наблюдался у пациентов, инфицированных только ВИЧ. Тем не менее, как ожидалось, повышение уровней АСТ и АЛТ у данной группы пациентов встречалось чаще, чем в общей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

##### *Обострения гепатита после прекращения лечения*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующей инфекцией ВГВ отмечались клинические и лабораторные признаки обострения гепатита после прекращения лечения.

##### *Сообщение о нежелательных реакциях*

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства.

В случае возникновения нежелательных реакций, указанных в инструкции по медицинскому применению или не упомянутых в ней, пациентам следует обратиться к врачу.

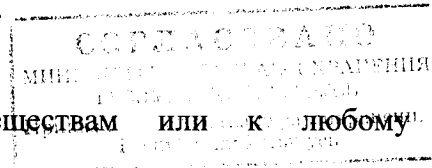
Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [www.rceth.by](http://www.rceth.by).

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ.

Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью-Туркотту).

Совместное применение с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом, триазоломом, пимозидом, бепридилем, или алкалоидами спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин и метилэргоновин). Конкуренция за цитохром P450 (CYP) 3A4 эфавиренца может привести к торможению метаболизма и создать потенциал для серьезных



и/или угрожающих жизни побочных реакций (например, сердечные аритмии, длительная седация или угнетение дыхания).

Совместное применение с вориконазолом. Эфавиренц значительно снижает концентрации вориконазола в плазме, а вориконазол также значительно повышает концентрации эфавиренца в плазме. Так как Вирадэй является комбинированным лекарственным средством с фиксированными дозами, доза эфавиренца не может быть изменена.

Совместное применение с растительными препаратами, содержащими Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), из-за риска снижения концентраций в плазме крови и ослабления клинических эффектов эфавиренца.

Детский возраст до 18 лет.

## **Передозировка**

### **Симптомы**

Некоторые пациенты сообщили об усилении симптомов со стороны нервной системы при случайном приеме 600 мг эфавиренца 2 раза в день. У одного пациента возникли непроизвольные мышечные сокращения.

### **Лечение**

В случае передозировки необходимо контролировать развитие у пациентов признаков интоксикации и по мере необходимости назначать стандартную поддерживающую терапию.

Для удаления невсосавшегося эфавиренца следует использовать активированный уголь. Специфического антидота не существует. В связи с высокой степенью связывания эфавиренца с белками, удаление из крови существенного количества препарата с помощью диализа маловероятно.

До 30% дозы эмтрицитабина и примерно 10% дозы тенофовира могут быть удалены с помощью гемодиализа. Возможно ли путем перитонеального диализа удалить эмтрицитабин или тенофовир, не известно.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Лекарственное средство Вирадэй содержит эфавиренц, эмтрицитабин и тенофовир, поэтому любые взаимодействия, которые наблюдались с соответствующими монокомпонентными препаратами, могут возникать также и при применении лекарственного средства Вирадэй. Исследования лекарственных взаимодействий для этих веществ проводились только у взрослых.

Поскольку Вирадэй является комбинированным лекарственным средством с фиксированными дозировками компонентов, его не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин или тенофовир. Вирадэй не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими эфавиренц, кроме тех случаев, когда требуется коррекция дозы, например, при одновременном приеме с рифампицином (см. раздел «Способ применения и дозировка»). Из-за сходства с эмтрицитабином Вирадэй не следует принимать одновременно с другими аналогами цитидина, такими как ламивудин. Вирадэй не следует принимать одновременно с адефовира дипивоксилом.

Эфавиренц является индуктором изоферментов системы цитохрома P450 CYP3A4, CYP2B6 и UGT1A1 *in vivo*. При одновременном применении эфавиренц снижает концентрацию в плазме веществ, которые являются субстратами этих изоферментов. Эфавиренц может быть индуктором изоферментов CYP2C19 и CYP2C9; однако, ингибирование также наблюдалось в исследованиях *in vitro*, и эффект одновременного применения с субстратами этих ферментов неясен (см. раздел «Фармакокинетика»).

Экспозиция эфавиренца может увеличиваться при одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами (например, ритонавиром) или продуктами (например, грейпфрутовым соком), которые ингибируют активность изоферментов CYP3A4

и СУР2В6. 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 эфавиренца в плазме крови. Одновременный прием Зверобоя продырявленного противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Одновременный прием Вирадэй и экстракта Гинкго Билоба не рекомендуется (см. раздел «Меры предосторожности»).

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

#### Взаимодействие с тестом на каннабиноиды

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

#### Противопоказания к совместному применению

Вирадэй нельзя применять одновременно с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазолом, триазолом, пимозидом, бепридилом или алкалоидами спорыньи (например, эрготамином, дигидроэрготамином, эргоновином и метилэрговином), так как ингибирование метаболизма этих средств может привести к серьезным, угрожающим жизни реакциям (см. раздел «Противопоказания»).

**Вориконазол:** одновременное применение стандартных доз эфавиренца и вориконазола противопоказано. Поскольку Вирадэй является комбинированным лекарственным средством с фиксированными дозировками компонентов, доза эфавиренца не может быть изменена; поэтому вориконазол и Вирадэй не должны применяться одновременно (см. раздел «Противопоказания» и Таблицу 2).

**Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*):** одновременное применение лекарственного средства Вирадэй и Зверобоя продырявленного или препаратов на основе Зверобоя продырявленного противопоказано. Концентрация эфавиренца 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, следует прекратить прием Зверобоя, определить вирусную нагрузку и, если возможно, концентрацию эфавиренца. Концентрация эфавиренца может увеличиться после прекращения приема препаратов Зверобоя продырявленного. Индуцирующий эффект Зверобоя может сохраняться не менее двух недель после прекращения применения (см. раздел «Противопоказания»).

#### Одновременное применение не рекомендуется:

**Атазанавир/ритонавир:** данных недостаточно для того, чтобы дать рекомендации по режиму дозирования атазанавира/ритонавира в сочетании с лекарственным средством Вирадэй. Поэтому не рекомендуется одновременное применение атазанавира/ритонавира и Вирадэй (см. Таблицу 2).

**Диданозин:** одновременное применение Вирадэй и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Меры предосторожности» и Таблицу 2).

**Софосбувир/велпатасвир:** одновременное применение Вирадэй и софосбувира/велпатасвира не рекомендуется (см. раздел «Меры предосторожности» и Таблицу 2).

**Лекарственные средства, элиминация которых осуществляется через почки:** так как эмтрицитабин и тенофовир элиминируются преимущественно через почки, одновременное применение Вирадэй 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.

Вирадэй не следует назначать одновременно или вскоре после применения нефротоксических лекарственных препаратов. Некоторые примеры включают в себя, но не ограничиваются ими: аминогликозиды, амфотерицин В, ганцикловир, фоскарнет, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2 (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### Другие взаимодействия

Взаимодействия между компонентами лекарственного средства Вирадэй и ингибиторами протеазы, иными антиретровирусными препаратами, чем ингибиторов протеазы и другими не антиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице 2 (сокращения: ↑ = увеличение; ↓ = уменьшение; ↔ = значительные изменения отсутствуют, 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 отдельными компонентами Вирадэй и другими лекарственными средствами**

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Влияние на концентрации лекарственного средства. Среднее изменение AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> в процентах (90 % доверительный интервал (при наличии), механизм	Рекомендация по совместному применению с Вирадэй (эфавиренц 600 мг, эмтрицитабин 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг)
<b>ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ СРЕДСТВА</b>		
<b>Противовирусные лекарственные средства для лечения ВИЧ</b>		
<b>Ингибиторы протеазы</b>		
Атазанавир/ритонавир/тенофовира дизопроксил фумарат (300 мг 1 р/сут./100 мг 1 р/сут./300 мг 1 р/сут.)	Атазанавир: AUC : ↓25% (↓42 до ↑3) C <sub>max</sub> : ↓28% (↓50 до ↑5) C <sub>min</sub> : ↓26% (↓46 до ↑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 Вирадэй не рекомендуется.
Атазанавир/ритонавир/эфавиренц (400 мг 1 р/сут./100 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут., прием всех препаратов во время еды)	Атазанавир (вечером): AUC: ↔* (↓9% до ↑10%) C <sub>max</sub> : ↑17%* (↑8 до ↑27) C <sub>min</sub> : ↓42%* (↓31 до ↓51)	<div data-bbox="1053 1724 1500 1892" data-label="Image"> </div>
Атазанавир/ритонавир/эфавиренц (400 мг 1 р/сут./200 мг 1 р/сут./600 мг 1 р/сут., прием всех препаратов во время еды)	Атазанавир (вечером): AUC: ↔/** (↓10% до ↑26%), C <sub>max</sub> : ↔/** (↓5% до ↑26%), C <sub>min</sub> : ↑12%/** (↓16 до ↑49) (индукция CYP3A4). * При сравнении с атазанавиром 300 мг/	



	ритонавиром 100 мг 1 р/сут вечером без эфавиренца. Такое снижение $C_{min}$ атазанавира может отрицательно влиять на эффективность атазанавира. ** Основано на историческом сравнении. Одновременное применение эфавиренца с атазанавиром/ритонавиром не рекомендуется.	
Атазанавир/ритонавир/эмтрицабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир/ритонавир/эфавиренц (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). Эфавиренц: AUC: ↑21%, $C_{min}$ : ↑17%, $C_{max}$ : ↑15% (ингибирование CYP3A4).	Применение Вирадэй в комбинации с дарунавиром/ритонавиром 800/100 мг 1 раз в день может привести к субоптимальной минимальной концентрации $C_{min}$ дарунавира. Если Вирадэй 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 лекарственным средством Вирадэй. См. также ниже информацию по ритонавиру.
Дарунавир/ритонавир/тенофовир (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 следует применять с осторожностью в комбинации с лекарственным средством Вирадэй. См. также ниже информацию по ритонавиру.
Дарунавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось. Учитывая различные пути элиминации, лекарственное взаимодействие не ожидается.	Может быть показан мониторинг функции почек, особенно у пациентов с серьезными системными или почечными заболеваниями, или у пациентов, принимающих нефротоксические средства.
Фосампренавир/ритонавир/эфавиренц (700 мг 2 р./сут./100 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Нет клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.	Вирадэй и фосампренавир/ритонавир могут применяться одновременно без коррекции дозы.
Фосампренавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	См. ниже информацию по ритонавиру.
Фосампренавир/ритонавир/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Индинавир/эфавиренц (800 мг каждые 8ч/200 мг 1 р./сут.)	Эфавиренц: AUC: ↔, $C_{max}$ : ↔, $C_{min}$ : ↔ Индинавир: AUC: ↓31% (↓8 до ↓47), $C_{min}$ : ↓40% Одинаковое снижение экспозиции индинавира наблюдалось при введении доз индинавира 1000 мг каждые 8ч с эфавиренцем 600 мг 1 раз в сутки, (индукция CYP3A4) Об одновременном применении	Данных для того, чтобы дать рекомендации по дозированию индинавира при применении с лекарственным средством Вирадэй не достаточно. Хотя клиническая значимость снижения концентрации индинавира не установлена, величину наблюдаемого фармакокинетического

	эфавиренца с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибиторами протеазы см. раздел по ритонавиру ниже.	взаимодействия следует принимать во внимание при назначении схемы лечения, включающей эфавиренц, компонент лекарственного средства Вирадэй, и индинавир.
Индинавир/эмтрицитабин (800 мг каждые 8ч/ 200 мг 1 р./сут.)	Индинавир: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔	
Индинавир/тенофовир (800 мг каждые 8ч/ 300 мг 1 р./сут.)	Индинавир: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔ Тенофовир: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔	
Лопинавир/ритонавир/ тенофовира дизопроксил фумарат (400 мг 2 р./сут./100 мг 2 р./сут./300 мг 1 р./сут.)	Лопинавир/ритонавир: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : ↔ Тенофовир: AUC : ↑32% (↑25 до ↑38), C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : ↑51% (↑37 до ↑66) Более высокие концентрации тенофовира могут вызвать связанные с действием этого препарата нежелательные явления, том числе нарушения функции почек.	Данных для того, чтобы дать рекомендации по дозированию лопинавира/ритонавира при применении в комбинации с лекарственным средством Вирадэй не достаточно. Одновременное применение лопинавира/ритонавира и Вирадэй не рекомендуется.
Лопинавир/ритонавир мягкие капсулы или раствор для применения внутри/эфавиренц	Значительное снижение экспозиции лопинавира требует коррекции дозы лопинавира/ритонавира. При применении в комбинации с эфавиренцем и двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, 533/133 мг лопинавира/ритонавира (мягкие капсулы) 2 р./сут., концентрации в плазме лопинавира были такими же, как при применении лопинавира/ритонавира (мягкие капсулы) 400/100 мг 2 р./сут. без эфавиренца (исторические данные).	
Лопинавир/ритонавир таблетки /эфавиренц (400/100 мг 2 р./сут./ 600 мг 1 р./сут.)	Концентрации лопинавира: ↓30%-40%	
(500/125 мг 2 р./сут./ 600 мг 1 р./сут.)	Концентрации лопинавира: одинаковы с таковыми при применении лопинавира/ритонавира 400/100 мг 2 р./сут. без эфавиренца. Коррекция дозы лопинавира/ритонавира необходима при одновременном применении эфавиренца. Для одновременного применения эфавиренца с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибитором протеазы см. раздел по ритонавиру ниже.	
Лопинавир/ритонавир/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ритонавир/эфавиренц (500 мг 2 р./сут./600 мг	Ритонавир: Утро AUC: ↑18% (↑6 до ↑33),	Одновременное применение ритонавира в дозах 600 мг и

1 р./сут.)	Вечер AUC: ↔, Утро C <sub>max</sub> : ↑24% (↑12 до ↑38), Вечер C <sub>max</sub> : ↔, Утро C <sub>min</sub> : ↑42% (↑9 до ↑86), Вечер C <sub>min</sub> : ↑24% (↑3 до ↑50), Эфавиренц: AUC: ↑21% (↑10 до ↑34), C <sub>max</sub> : ↑14%(↑4 до ↑26), C <sub>min</sub> : ↑25% (↑7 до ↑46) (ингибирование CYP - опосредованного окислительного метаболизма) У комбинации эфавиренца с ритонавиром 500 мг или 600 мг 2 р./сут. отмечалась плохая переносимость (возникали головокружение, тошнота, парестезии и повышение уровня печеночных ферментов). Не достаточно данных о переносимости эфавиренца с низкими дозами ритонавира (100 мг, один или два раза в день).	Вирадэй не рекомендуется. При одновременном применении Вирадэй с низкими дозами ритонавира возможно увеличение частоты неблагоприятных явлений, связанных с действием эфавиренца, в результате фармакодинамического взаимодействия.
Ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ритонавир/ тенофовира дизопротексил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Саквинавир/ритонавир/ эфавиренц	Взаимодействие не изучалось. Информация по одновременному применению эфавиренца с низкими дозами ритонавира в комбинации с ингибитором протеазы представлена в разделе по ритонавиру выше.	
Саквинавир/ритонавир/ тенофовира дизопротексил фумарат	Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не было отмечено при одновременном применении тенофовира с ритонавиром, усиленным саквинавиром.	Данных для того, чтобы дать рекомендации по дозированию саквинавира/ритонавира при применении в комбинации с Вирадэй не достаточно. Одновременное применение саквинавира/ритонавира и Вирадэй не рекомендуется. Применение Вирадэй в комбинации с саквинавиром в качестве единственного ингибитора протеазы не рекомендуется.
Саквинавир/ритонавир/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Антагонисты хемокиновых CCR5 рецепторов		
Маравирок/эфавиренц (100 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Маравирок: AUC <sub>12h</sub> : ↓45% (↓38 до ↓51), C <sub>max</sub> : ↓51% (↓37 до ↓62) Концентрации эфавиренца не измерялись, никакого эффекта не ожидается.	См. инструкции по медицинскому применению для лекарственных препаратов, содержащих маравирок. <div>СЕРТИФИКАТ Мин. здравоохранения Иркутской области Иркутск 11.04.2018</div>
Маравирок/ тенофовира дизопротексил фумарат (300 мг 2 р./сут./300 мг 1 р./сут.)	Маравирок: AUC <sub>12h</sub> : ↔, C <sub>max</sub> : ↔ Концентрации тенофовира не измерялись, никакого эффекта не ожидается.	
Маравирок/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ингибитор интегразы		
Ралтегравир/эфавиренц (400 мг однократная доза /-)	Ралтегравир: AUC: ↓36%, C <sub>12h</sub> : ↓21%, C <sub>max</sub> : ↓36% (индукция UGT1A1)	Вирадэй и ралтегравир можно применять совместно без коррекции дозы.

Ралтегравир/ тенофовира дизопроксил фумарат (400 мг 2 р./сут./-)	Ралтегравир: AUC: ↑49%, C <sub>12h</sub> : ↑3%, C <sub>max</sub> : ↑64% (механизм взаимодействия неизвестен) Тенофовир: AUC: ↓10%, C <sub>12h</sub> : ↓13%, C <sub>max</sub> : ↓23%	
Ралтегравир/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
<b>Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ) и ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ)</b>		
НИОТ/эфавиренц	Специальные исследования взаимодействия не проводились с эфавиренцем и НИОТ, кроме ламивудина, зидовудина и тенофовира. Клинически значимые взаимодействия не обнаружены и не ожидаются, так как НИОТ и эфавиренц 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 лекарственного средства Вирадэй, Вирадэй не следует принимать одновременно с ламивудином (см. раздел «Меры предосторожности»).
ННИОТ/эфавиренц	Взаимодействие не изучалось.	Применение двух препаратов, относящихся к классу ННИОТ, не благоприятно по соотношению польза-риск, одновременное применение Вирадэй и другого ННИОТ не рекомендуется.
Диданозин/тенофовира дизопроксил фумарата	Одновременное применение тенофовира дизопроксил фумарата и диданозина приводит к увеличению экспозиции диданозина на 40-60%, что может увеличивать риск связанных с применением этого препарата побочных эффектов. В редких случаях сообщалось о развитии панкреатита и лактацидоза, иногда с летальным исходом. Одновременное применение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг ежедневно было связано со значительным снижением числа лимфоцитов CD 4, возможно из-за внутриклеточного взаимодействия с увеличением уровня фосфорилированного (т.е. активного) диданозина. При применении сниженной дозы диданозина 250 мг в комбинации с тенофовиром сообщалось о высокой частоте вирусологической неудачи на фоне применения нескольких проверенных комбинаций.	Одновременное применение Вирадэй и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Меры предосторожности»).
Диданозин/эфавиренц	Взаимодействие не изучалось.	<div><div>СЕРТИФИКАТ</div><div>МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Республики Беларусь</div><div>Приказ от 11.07.2017 № 10/01</div><div>10.07.2017</div></div>
Диданозин/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
<b>Противовирусные средства для лечения вирусного гепатита С</b>		
Боцепревир/эфавиренц (800 мг каждые 8ч/	Боцепревир: AUC: ↔19%*, C <sub>max</sub> : ↔8%, C <sub>min</sub> : ↓44%	Остаточные концентрации боцепревира в плазме снижались

600 мг 1 р./сут.)	<p>Эфавиренц:  AUC: ↔20%, C<sub>max</sub>: ↔11%  (индукция CYP3A - влияние на боцепревир)  *0-8 часов  Отсутствие эффекта (↔) соответствует снижению среднего соотношения на ≤20% или увеличению среднего соотношения на ≤25%.</p>	при применении в комбинации с эфавиренцем, компонентом препарата Вирадэй. Клинический исход наблюдавшегося снижения остаточных концентраций боцепревира не оценивали.
Ледипасвир/софосбувир (90 мг/ 400 мг 1 р./сут.) + эфавиренц/ эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (600 мг/200 мг/300 мг 1 р./сут.)	<p>Ледипасвир:  AUC: ↓34% (↓41 до ↓25),  C<sub>max</sub>: ↓34% (↓41 до ↑25),  C<sub>min</sub>: ↓34% (↓43 до ↑24)  Софосбувир:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↔  GS-331007<sup>1</sup>:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↔, C<sub>min</sub>: ↔  Эфавиренц:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↔, C<sub>min</sub>: ↔  Эмтрицитабин:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↔, C<sub>min</sub>: ↔  Тенофовир:  AUC: ↑98% (↑77 до ↑123)  C<sub>max</sub>: ↑79% (↑56 до ↑104)  C<sub>min</sub>: ↑163% (↑137 до ↑197)</p>	Корректировать режим дозирования не рекомендуется. Повышенная экспозиция тенофовира может приводить к развитию нежелательных реакций, связанных с действием тенофовира дизопроксил фумарата, включая нарушения функции почек. Следует проводить тщательный мониторинг функции почек (см. раздел «Меры предосторожности»)
Софосбувир/ велпатасвир (400 мг/ 100 мг 1 р./сут.) + эфавиренц/ эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (600 мг/200 мг/300 мг 1 р./сут.)	<p>Софосбувир:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↑38% (↑14 до ↑67)  GS-331007<sup>1</sup>:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↔, C<sub>min</sub>: ↔  Велпатасвир:  AUC: ↓53% (↓61 до ↓43),  C<sub>max</sub>: ↓47% (↓57 до ↓36),  C<sub>min</sub>: ↓57% (↓64 до ↓48)  Эфавиренц:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↔, C<sub>min</sub>: ↔  Эмтрицитабин:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↔, C<sub>min</sub>: ↔  Тенофовир:  AUC: ↑81% (↑68 до ↑94),  C<sub>max</sub>: ↑77% (↑53 до ↑104),  C<sub>min</sub>: ↑121% (↑100 до ↑143)</p>	Совместное применение Вирадэй и софосбувира/велпатасвира может приводить к снижению концентрации велпатасвира в плазме. Одновременное Вирадэй и софосбувира/велпатасвира не рекомендуется (см. раздел «Меры предосторожности»).
Софосбувир (400 мг 1 р./сут.) + эфавиренц/ эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксил фумарат (600 мг/200 мг/300 мг 1 р./сут.)	<p>Софосбувир:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↓19% (↓40 до ↑10)  GS-331007<sup>1</sup>:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↓23% (↓30 до ↑16)  Эфавиренц:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↔, C<sub>min</sub>: ↔  Эмтрицитабин:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↔, C<sub>min</sub>: ↔  Тенофовир:  AUC: ↔, C<sub>max</sub>: ↑25% (↑8 до ↑45), C<sub>min</sub>: ↔</p>	Вирадэй и софосбувир могут применяться совместно, не требуется корректировать дозу препаратов.
Телапревир/эфавиренц (1125 мг каждые 8ч/ 600 мг 1 р./сут.)	<p>Телапревир (относительно дозы 750 мг каждые 8ч):  AUC: ↓18%(↓8 до ↓27),  C<sub>max</sub>: ↓14% (↓3 до ↓24),</p>	Если Вирадэй и теллапревир применяются совместно, теллапревир следует применять в дозе 1125 мг каждые 8 часов.

	$C_{min}$ : ↓25% (↓14 до ↓34) Эфавиренц: AUC : ↓18% (↓10 до ↓26), $C_{max}$ : ↓24% (↓15 до ↓32), $C_{min}$ : ↓10%( ↑1 до ↓19) (индукция CYP3A эфавиренцем)	
Симепревир/эфавиренц (150 мг 1 р./сут./ 600 мг 1 р./сут.)	Симепревир: AUC: ↓71% (↓67 до ↓74), $C_{max}$ : ↓51% (↓46 до ↓56), $C_{min}$ : ↓91% (↓88 до ↓92) Эфавиренц: 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 эфавиренцем, компонентом лекарственного средства Вирадэй, приводит к значительному снижению концентраций симепревира в плазме из-за индукции изофермента CYP3A эфавиренцем, в результате возможна потеря терапевтического эффекта симепревира. Одновременное применение симепревира и Вирадэй не рекомендуется.
Симепревир/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось. Клинически значимых взаимодействий не ожидается, так как симепревир и эмтрицитабин выводятся различными путями.	
Симепревир/ тенофовира дизопроксил 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%.	
<b>Антибиотики</b>		
Кларитромицин/ эфавиренц (500 мг 2 р./сут./400 мг 1 р./сут.)	Кларитромицин: AUC: ↓39% (↓30 до ↓46), $C_{max}$ : ↓26% (↓15 до ↓35) Кларитромицин 14-гидроксиметаболит: AUC: ↓34% (↑18 до ↑53), $C_{max}$ : ↑49% (↑32 до ↑69) Эфавиренц: AUC: ↔, $C_{max}$ : ↑11% (↑3 до ↑19) (индукция CYP 3 A 4) Сыпь возникала у 46% неинфицированных добровольцев, получавших эфавиренц 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 Вирадэй, не изучалась.
Кларитромицин/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Кларитромицин/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
<b>Антимикобактериальные средства</b>		
Рифабутин/эфавиренц (300 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Рифабутин: AUC: ↓38% (↓28 до ↓47), $C_{max}$ : ↓32% (↓15 до ↓46),	Суточная доза рифабутина должна быть увеличена на 50% при применении с Вирадэй.

	$C_{min}$ : ↓45% (↓31 до ↓56) Эфавиренц: AUC: ↔, $C_{max}$ : ↔, $C_{min}$ : ↓12% (↓24 до ↑1) (индукция CYP3A4)	Необходимо оценить целесообразность удвоения дозы рифабутина при применении 2 или 3 раза в неделю в комбинации с Вирадэй.
Рифабутин/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Клинический эффект такой коррекции дозы рифабутина не был оценен. При принятии решения о коррекции дозы необходимо учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ (см. раздел «Фармакокинетика»).
Рифабутин/ тенофовира дизопротексил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Рифампицин/эфавиренц (600 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Эфавиренц: AUC : ↓26% (↓15 до ↓36), $C_{max}$ : ↓20% (↓11 до ↓28), $C_{min}$ : ↓32% (↓15 до ↓46) (индукция CYP3A4 и CYP2B6)	При применении Вирадэй с рифампицином пациентам с массой тела 50 кг и более назначают дополнительную дозу эфавиренца 200 мг/сут (всего 800 мг), которая может обеспечить экспозицию, сопоставимую с таковой при ежедневном приеме эфавиренца в дозе 600 мг без рифампицина.
Рифампицин/ тенофовира дизопротексил фумарат (600 мг 1 р./сут./300 мг 1 р./сут.)	Рифампицин: AUC: ↔, $C_{max}$ : ↔ Тенофовир: AUC : ↔, $C_{max}$ : ↔	Клинический эффект этой коррекции дозы должным образом не изучался. Следует учитывать индивидуальную переносимость и вирусологический ответ, принимая решение о коррекции дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).
Рифампицин/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Не рекомендуется корректировать дозу рифампицина при приеме с Вирадэй.
<b>Противогрибковые средства</b>		
Итраконазол/эфавиренц (200 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Итраконазол: AUC: ↓39% (↓21 до ↓53), $C_{max}$ : ↓37% (↓20 до ↓51), $C_{min}$ : ↓44% (↓27 - ↓58) (снижение концентрации итраконазола: индукция CYP3A4) Гидроксиитраконазол: AUC: ↓37% (↓14 до ↓55), $C_{max}$ : ↓35% (↓12 до ↓52), $C_{min}$ : ↓43% (↓18 до ↓60) Эфавиренц: AUC : ↔, $C_{max}$ : ↔, $C_{min}$ : ↔	Поскольку рекомендации по дозированию итраконазола при совместном применении с Вирадэй отсутствуют, следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных противогрибковых средств.
Итраконазол/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Итраконазол/ тенофовира дизопротексил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Позаконазол/эфавиренц (-/400 мг 1 р./сут.)	Позаконазол: AUC: ↓50%, $C_{max}$ : ↓45% (UDP-G индукция)	Одновременного применения позаконазола и Вирадэй следует избегать, за исключением тех

Позаконазол/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	случаев, когда польза от лечения перевешивает потенциальный риск для пациента.
Позаконазол/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Вориконазол/эфавиренц (200 мг 2 р./сут./400 мг 1 р./сут.)	Вориконазол: AUC: ↓77%, C <sub>max</sub> : ↓61% Эфавиренц: AUC: ↑44%, C <sub>max</sub> : ↑38% (конкурентное ингибирование окислительного метаболизма) одновременное применение стандартных доз эфавиренца и вориконазола противопоказано (см. раздел «Противопоказания»),	
Вориконазол/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	
Вориконазол/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось	Поскольку Вирадэй является комбинированным лекарственным средством с фиксированными дозами компонентов, доза эфавиренца не может быть изменена; в связи с этим вориконазол и Вирадэй не должны применяться одновременно.
<b>Противомаларийные средства</b>		
Артемизинин/люмефантрин/ эфавиренц (20/120 мг таблетки, 6 доз по 4 таблетки на протяжении 3 дней /600 мг 1 р./сут.)	Артемизинин: AUC: ↓51%, C <sub>max</sub> : ↓21% Дигидроартемизинин (активный метаболит): AUC: ↓46%, C <sub>max</sub> : ↓38% Люмефантрин: AUC: ↓21%, C <sub>max</sub> : ↔ Эфавиренц: AUC: ↓17%, C <sub>max</sub> : ↔ (CYP 3 A 4 индукция)	Так как снижение концентраций артемизинина, дигидроартемизинина или люмефантрин может привести к снижению эффективности противомаларийных средств, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении Вирадэй и таблеток артемизинина/люмефантрин.
Артемизинин/люмефантрин/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Артемизинин/люмефантрин/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Атоваквон и прогуанил гидрохлорид/эфавиренц (250/100 мг однократная доза /600 мг 1 р./сут.)	Атоваквон: AUC: ↓75% (↓62 до ↓84), C <sub>max</sub> : ↓44% (↓20 до ↓61) Прогуанил: AUC: ↓43% (↓7 до ↓65), C <sub>max</sub> :↔	Одновременного применения атоваквона/прогуанила с Вирадэй следует, по возможности, избегать.
Атоваквон и прогуанил гидрохлорид/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Атоваквон и прогуанил гидрохлорид/тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
<b>Противосудорожные средства</b>		
Карбамазепин/ эфавиренц (400 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Карбамазепин: AUC: ↓27% (↓ 20 до ↓33), C <sub>max</sub> : ↓20% (↓15 до ↓24), C <sub>min</sub> : ↓35% (↓24 до ↓44) Эфавиренц: AUC: ↓36% (↓32 до ↓40), C <sub>max</sub> : ↓21% (↓15 до ↓26),	Нет рекомендаций по дозированию при применении Вирадэй с карбамазепином. Следует рассмотреть целесообразность применения другого противосудорожного препарата. Следует периодически



	$C_{min}$ : ↓47% (↓41 до ↓53) (снижение концентраций карбамазепина: индукция CYP 3 A 4; снижение концентрации Эфавиренца: индукция CYP 3 A 4 и CYP 2 B 6). Одновременное применение более высоких доз эфавиренца или карбамазепина не изучалось.	контролировать концентрацию карбамазепина в плазме.
Карбамазепин/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Карбамазепин/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Фенитоин, фенобарбитал и другие противосудорожные препараты, которые являются субстратами изоферментов CYP	Не изучалось взаимодействие с эфавиренцем, эмтрицитабином или тенофовира дизопроксил фумаратом. Существует риск увеличения или уменьшения плазменных концентраций фенитоина, фенобарбитала и других противосудорожных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP, при одновременном приеме с эфавиренцем.	При одновременном применении Вирадэй с противосудорожным препаратом, который является субстратом изоферментов CYP, необходимо периодически определять концентрацию противосудорожных препаратов в плазме.
Вальпроевая кислота/эфавиренц (250 мг 2 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Не обнаружено клинически значимого влияния на фармакокинетику эфавиренца. Ограниченные данные позволяют предположить, что клинически значимого влияния на фармакокинетику вальпроевой кислоты нет.	Вирадэй и вальпроевая кислота могут применяться совместно без коррекции доз. Пациенты должны находиться под наблюдением для контроля судорожных припадков.
Вальпроевая кислота/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Вальпроевая кислота/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Вигабатрин/эфавиренц Габапентин/эфавиренц	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 эфавиренцем.	Вирадэй и вигабатрин или габапентин могут применяться совместно без коррекции доз.
Вигабатрин/ эмтрицитабин Габапентин/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Вигабатрин/ тенофовира дизопроксил фумарат Габапентин/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
<b>АНТИКОАГУЛЯНТЫ</b>		
Варфарин/ эфавиренц	Взаимодействие не изучалось. Возможно	Может потребоваться коррекция

Аценокумарол/ эфавиренц	как увеличение, так и уменьшение концентрации варфарина/ аценокумарола в плазме крови под влиянием эфавиренца.	дозы варфарина или аценокумарола при совместном применении с Вирадэй.
<b>АНТИДЕПРЕССАНТЫ</b>		
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)</b>		
Сертралин/эфавиренц (50 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Сертралин: AUC: ↓39% (↓27 до ↓50), C <sub>max</sub> : ↓29% (↓15 до ↓40), C <sub>min</sub> : ↓46% (↓31 до ↓58) Эфавиренц: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↑11% (↑6 до ↑16), C <sub>min</sub> : ↔ ( CYP3A4 индукция)	При совместном применении с Вирадэй доза сертралина увеличивается с учетом клинического эффекта.
Сертралин/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Сертралин/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Пароксетин/эфавиренц (20 мг 1 р./сут./600 мг 1 р./сут.)	Пароксетин: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : ↔ Эфавиренц: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : ↔	Вирадэй и пароксетин могут применяться совместно без коррекции дозы.
Пароксетин/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Пароксетин/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Флуоксетин/эфавиренц	Взаимодействие не изучалось. Поскольку для флуоксетина характерен тот же метаболический профиль, что и для пароксетина, т.е. он является мощным ингибитором CYP2D6. можно ожидать аналогичное отсутствие взаимодействия для флуоксетина.	Вирадэй и флуоксетин могут применяться совместно без коррекции дозы.
Флуоксетин/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Флуоксетин/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
<b>Ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина</b>		
Бупропион/эфавиренц [150 мг однократная доза (замедленного высвобождения)/600 мг 1 раз/сут.]	Бупропион: AUC: ↓55% (↓48 до ↓62), C <sub>max</sub> : 34% (↓21 до ↓47) Гидроксибупропион: AUC : ↔, C <sub>max</sub> : ↑50% (↑20 до ↑80) ( CYP2B6 индукция)	При увеличении дозы бупропиона следует руководствоваться клиническим ответом, но не следует превышать максимально рекомендованную дозу. Коррекции дозы

Бупропион/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	эфавиренца не требуется.
Бупропион/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СРЕДСТВА</b>		
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>		
Дилтиазем/эфавиренц (240 мг 1 раз/сут./ 600 мг 1 раз/сут.)	Дилтиазем: AUC: ↓69% (↓55 до ↓79), C <sub>max</sub> : ↓60% (↓50 до ↓68), C <sub>min</sub> : ↓63% (↓44 до ↓75) Диацетилдилтиазем: AUC: ↓75% (↓59 до ↓84), C <sub>max</sub> : ↓64% (↓57 до ↓69), C <sub>min</sub> : ↓62% (↓44 до ↓75) N -монодесметилдилтиазем: AUC: ↓37% (↓17 до ↓52), C <sub>max</sub> : ↓28% (↓7 до ↓44), C <sub>min</sub> : ↓37% (↓17 до ↓52) Эфавиренц: AUC: ↑11% (↑5 до ↑18), C <sub>max</sub> : ↑16% (↑6 до ↑26), C <sub>min</sub> : ↑13% (↑1 до ↑26) (CYP3A4 индукция) Увеличение фармакокинетических параметров эфавиренца не считается клинически значимым.	При совместном применении с Вирадэй дозу дилтиазема следует корректировать с учетом клинического эффекта (см. инструкцию по медицинскому применению дилтиазема).
Дилтиазем/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дилтиазем/ тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Верапамил, фелодипин, нифедипин и никардипин	Взаимодействие с эфавиренцем, эмтрицитабином и тенофовиром не изучалось. Если эфавиренц применяется совместно с блокатором кальциевых каналов, который является субстратом изофермента CYP3A4, возможно снижение концентрации этого блокатора кальциевых каналов в плазме.	При совместном применении с Вирадэй дозу блокатора кальциевых каналов следует корректировать с учетом клинического эффекта (см. инструкции по медицинскому применению блокатора кальциевых каналов).
<b>ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА</b>		
<b>Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы</b>		
Аторвастатин/ эфавиренц (10 мг 1 раз/сут, 600 мг 1 раз/сут)	Аторвастатин: AUC: ↓43% (↓34 до ↓50), C <sub>max</sub> : ↓12% (↓1 до ↓26) 2-гидроксиаторвастатин: AUC: ↓35% (↓13 до ↓40), C <sub>max</sub> : ↓13% (↓0 до ↓23) 4 - гидроксаторвастатин: AUC: ↓4% (↓0 до ↓31),	Необходимо периодически определять уровень холестерина в крови. При совместном применении с Вирадэй может потребоваться коррекция дозы аторвастатина (см. инструкцию по медицинскому применению



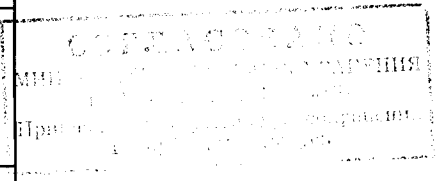
<b>ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ</b>		
Для перорального применения: Этинилэстрадиол+ норгестимат/эфавиренц (0,035 мг+0,25 мг 1 раз/сут, 600 мг 1 раз/сут.)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : ↓8% (↑14 до ↓25) Норгестимат (активный метаболит): AUC: ↓64% (↓62 до ↓67), C <sub>max</sub> : ↓46% (↓39 до ↓52), C <sub>min</sub> : ↓82% (↓79 до ↓85) Левоноргестрел (активный метаболит): AUC: ↓83% (↓79 до ↓87), C <sub>max</sub> : ↓80% (↓77 до ↓83), C <sub>min</sub> : ↓86% (↓80 до ↓90) (индукция метаболизма) Эфавиренц: клинически значимого взаимодействия не выявлено. Клиническая значимость этих эффектов не известна.	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период кормления грудью»).
Этинилэстрадиол/ тенофовира дизопроксил фумарат (- /300 мг 1 раз/сут.)	Этинилэстрадиол: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔ Тенофовир: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔	
Норгестимат/ этинилэстрадиол/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Инъекции: Депомедрокси- прогестерона ацетат (ДМПА)/эфавиренц (150 мг ДМПА в/м однократно)	В 3-месячном исследовании лекарственных взаимодействий не было выявлено значимых различий фармакокинетических параметров ДМПА у субъектов, получавших эфавиренц-содержащую антиретровирусную терапию, и не получавших противовирусной терапии. Похожие результаты были получены и в другом исследовании, хотя разброс концентраций ДМПА в плазме субъектов был больше. В обоих исследованиях концентрации прогестерона в плазме принимавших эфавиренц и ДМПА оставались низкими, что свидетельствовало о подавлении овуляции.	Из-за ограниченности информации в дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период кормления грудью»).
ДМПА / тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	Приложение 1
ДМПА /эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Имплантируемые средства: Этоногестрел/эфавиренц	Взаимодействие не изучалось. Можно ожидать снижения экспозиции этоногестрела (индукция CYP3A4). Есть единичные пострегистрационные	В дополнение к гормональным контрацептивам должен использоваться надежный метод барьерной контрацепции (см.

	сообщения об отсутствии контрацептивного эффекта при использовании этоногестрела одновременно с эфавиренцем.	раздел «Применение при беременности и в период кормления грудью»).
Этоногестрел/ тенофовира дизопротексил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	
Этоногестрел/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	

### **ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ**

Иммунодепрессанты, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус) /эфавиренц	Взаимодействие не изучалось. ↓ Можно ожидать снижения экспозиции иммунодепрессантов (индукция CYP3A4). Не ожидается, что указанные иммунодепрессанты будут оказывать влияние на экспозицию эфавиренца.	Может потребоваться коррекция дозы иммунодепрессанта. В начале и при завершении лечения лекарственным средством Вирадэй рекомендуется тщательный мониторинг концентраций иммунодепрессанта в плазме в течение не менее 2 недель (до установления стабильной концентрации).
Такролимус/ эмтрицитабин/ тенофовира дизопротексил фумарат (0,1 мг/кг 1 раз/сут. /200 мг/300 мг 1 раз/сут.)	Такролимус: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>24h</sub> : ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>24h</sub> : ↔ Тенофовир: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>24h</sub> : ↔	

### **ОПИОИДЫ**

Метадон/эфавиренц (35-100 мг 1 раз/сут. /600 мг 1 раз/сут.)	Метадон: AUC: ↓52% (↓33 - ↓66), C <sub>max</sub> : ↓45% (↓25 - ↓59) (индукция CYP3A4) В исследовании с участием ВИЧ-инфицированных пациентов, которые вводили себе наркотические средства в/в, установлено, что одновременное применение эфавиренца 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 Вирадэй, должны находиться под наблюдением для своевременного выявления симптомов отмены. При необходимости дозу метадона следует увеличить, чтобы уменьшить выраженность симптомов.
Метадон/ тенофовира дизопротексил фумарат (40-110 мг 1 раз/сут. /300 мг 1 раз/сут.)	Метадон: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : ↔ Тенофовир: AUC: ↔, C <sub>max</sub> : ↔, C <sub>min</sub> : ↔	
Метадон/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Бупренорфин/налоксон/ эфавиренц	Бупренорфин: AUC: ↓50% Норбупренорфин:	Несмотря на снижение экспозиции бупренорфина, случаев проявления

	AUC: ↓71% Эфавиренц: Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено.	симптомов отмены у пациентов не наблюдалось. Не требуется коррекция дозы бупренорфина при совместном применении с Вирадэй.
Бупренорфин/налоксон/ эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Бупренорфин/налоксон / тенофовира дизопроксил фумарат	Взаимодействие не изучалось.	

<sup>1</sup> Основной метаболит софосбувира.

#### Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между эфавиренцем, азитромицином, цетиризином, фосампренавиром/ритонавиром, лоразепамом, нелфинавиром, зидовудином, антацидами алюминия/магния гидроксидом, фамотидином или флуконазолом не обнаружено. Исследования взаимодействия эфавиренца 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 дизопроксил фумаратом, эмтрицитабином, нелфинавиром или рибавирином.

#### **Меры предосторожности**

##### Совместное применение с другими лекарственными средствами

Вирадэй, как фиксированную комбинацию, не следует назначать одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими те же активные компоненты - эмтрицитабин или тенофовира дизопроксил фумарат. Вирадэй не следует назначать вместе с препаратами, содержащими эфавиренц, если не требуется коррекция дозы (например, при совместном применении с рифампицином). Из-за сходства с эмтрицитабином, Вирадэй не следует применять одновременно с другими аналогами цитидина, такими как ламивудин. Вирадэй не следует назначать одновременно с адефовира дипивоксидом или лекарственными средствами, содержащими тенофовира алафенамид.

Совместное применение Вирадэй и диданозина не рекомендуется, так как экспозиция диданозина значительно увеличивается после совместного применения с тенофовира дизопроксил фумаратом, что может привести к увеличению частоты побочных реакций диданозина. Есть сообщения о редких случаях панкреатита и лактатоацидоза, иногда - со смертельным исходом.

Совместное применение Вирадэй и софосбувира/велпатасвира не рекомендуется, так как ожидается снижение концентрации велпатасвира в плазме после совместного применения с эфавиренцем, что может привести к снижению терапевтического эффекта софосбувира/велпатасвира.

Доступные данные по безопасности и эффективности применения Вирадэй в сочетании с другими антиретровирусными препаратами отсутствуют.

Одновременное применение экстрактов Гинкго Билоба не рекомендуется.

##### Переход с антиретровирусной терапии ингибиторами протеазы (ИП)

В настоящее время имеющиеся данные указывают на тенденцию, что у пациентов переход с антиретровирусной терапии на основе ИП на лечение Вирадэй может привести к снижению ответа на терапию. Эти пациенты должны тщательно наблюдаться в отношении повышения вирусной нагрузки и побочных реакций, поскольку профиль безопасности применения эфавиренца и ингибиторов протеаз отличается.

### Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих Вирадэй или любую другую антиретровирусную терапию, могут продолжать развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции, и, следовательно, они должны оставаться под пристальным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт в лечении пациентов с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями.

### Передача ВИЧ

Несмотря на то, что было доказано эффективное подавление вируса антиретровирусной терапией, что существенно уменьшает риск передачи ВИЧ половым путем, нельзя исключать остаточный риск. Необходимо принимать соответствующие меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ.

### Влияние пищи

Прием лекарственного средства Вирадэй одновременно с пищей может увеличить экспозицию эфавиренца (см. раздел «*Фармакокинетика*») и привести к увеличению частоты побочных эффектов (см. раздел «*Побочное действие*»). Рекомендуется принимать Вирадэй до еды, предпочтительно на ночь.

### Заболевания печени

Фармакокинетику, безопасность и эффективность лекарственного средства Вирадэй у пациентов с серьезными заболеваниями печени не изучались (см. раздел «*Фармакокинетика*»). Вирадэй противопоказан у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «*Противопоказания*») и не рекомендуется пациентам с умеренными нарушениями функции печени. Поскольку эфавиренц главным образом метаболизируется с участием системы цитохрома (СYP), рекомендуется с осторожностью применять Вирадэй у пациентов с легкими нарушениями функции печени. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с легкой степенью печеночной недостаточности для мониторинга побочных реакций, обусловленных приемом эфавиренца, особенно со стороны нервной системы. Необходим регулярный лабораторный контроль для оценки функции печени (см. раздел «*Способ применения и дозировка*»).

У пациентов с ранее диагностированными заболеваниями печени, включая хронический активный гепатит, нарушения функции печени могут наблюдаться более часто в период комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ), состояние таких пациентов следует контролировать в соответствии со стандартной практикой. Если наблюдается усугубление заболевания печени, или если имеет место повышение уровня трансаминаз более, чем в 5 раз от верхней границы нормы, необходимо провести оценку риска токсического поражения печени и ожидаемой пользы применения лекарственного средства Вирадэй. У таких пациентов может потребоваться перерыв или отмена лечения (см. раздел «*Побочное действие*»).

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

### Нарушения функции печени

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

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

### Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ или ВГС

Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В или С, получающие КАРТ, относятся к группе высокого риска тяжелых и потенциально летальных 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.



### *Обострение гепатита В после прекращения лечения*

Всем пациентам с ВИЧ-1 рекомендуется пройти тест на наличие вируса гепатита В до начала антиретровирусной терапии. Лекарственное средство Вирадэй не показано для лечения хронической инфекции ВГВ, и безопасность и эффективность Вирадэй не были установлены у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ и ВИЧ-1. В фармакодинамических исследованиях установлена противовирусная активность эмтрицитабина и тенофовира в отношении вируса гепатита В, при их применении как в монотерапии, так и в комбинированной терапии. Ограниченный опыт клинического применения свидетельствует о том, что эмтрицитабин и тенофовир обладают противовирусным действием в отношении вируса гепатита В, когда применяются в составе КАРТ с целью лечения ВИЧ-инфекции. Тяжелые обострения гепатита В были зарегистрированы у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ, которые прекратили прием эмтрицитабина или тенофовира, двух компонентов лекарственного средства Вирадэй. У некоторых пациентов, инфицированных ВГВ и принимавших эмтрицитабин, обострения гепатита В были связаны с декомпенсацией функции печени и развитием печеночной недостаточности. Отмена лекарственного средства Вирадэй у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ 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 лекарственным средством Вирадэй. При необходимости может быть начато лечение вирусного гепатита В. У пациентов с тяжелыми заболеваниями печени или циррозом не рекомендуется отменять лечение, поскольку возникающее после отмены лечения обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

### Нарушения психики

Нежелательные явления со стороны психики были зарегистрированы у пациентов, получавших эфавиренц. 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 препарата 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 эфавиренца; при установлении такой связи необходимо определить, превосходит ли польза от применения лекарственного средства потенциальный риск (см. раздел «Побочное действие»).

Сообщалось о серьезных побочных эффектах со стороны психики у пациентов, получавших эфавиренц. В контролируемых клинических исследованиях 1008 пациентов получали терапию, включавшую эфавиренц, в среднем в течение 2,1 года и 635 пациентов получали контрольную терапию в среднем в течение 1,5 года, частота (независимо от причинности) конкретных серьезных нежелательных явлений со стороны психики среди пациентов, получавших эфавиренц или контрольную терапию, соответственно: тяжелая депрессия (2,4%, 0,9%), суицидальные мысли (0,7%, 0,3%), нефатальные попытки самоубийства (0,5%, 0%), агрессивное поведение (0,4%, 0,5%), параноидные реакции (0,4%, 0,3%) и маниакальные реакции (0,2%, 0,3%). Когда симптомы со стороны психики, подобные тем, которые были отмечены выше, были объединены и оценены как группа в многофакторном анализе данных исследования A1266006 (006), лечение эфавиренцем было связано с увеличением частоты развития этих симптомов. Другими факторами, связанными с увеличением частоты развития этих симптомов со стороны психики, были употребление инъекционных препаратов в анамнезе, психические расстройства в анамнезе и психиатрическая фармакотерапия в начале испытания; подобная связь наблюдалась как в группе эфавиренца, так и в контрольной группе. В исследовании 006 на протяжении всего

испытания отмечалось появление новых серьезных симптомов со стороны психики у пациентов, получавших эфавиренц, и пациентов контрольной группы. Один процент пациентов, получавших эфавиренц, прекратил лечение или прервал лечение из-за одного или нескольких из этих симптомов со стороны психики. В постмаркетинговый период также поступали единичные сообщения о смерти вследствие самоубийства, бреде, психозоподобном поведении, и кататонии, хотя причинно-следственная связь с применением эфавиренца не может быть установлена из этих сообщений. Пациентам с серьезными неблагоприятными реакциями со стороны психики требуется немедленная медицинская экспертиза, чтобы установить вероятную связь данных симптомов с применением эфавиренца, и при ее наличии, чтобы определить, превышают ли риски пользу от продолжения лечения.

#### Симптомы со стороны нервной системы

Симптомы, включая, но, не ограничиваясь ими, такие как головокружение, бессонница, сонливость, нарушение концентрации внимания и необычные сновидения, часто наблюдались в клинических исследованиях у пациентов, получавших эфавиренц в дозе 600 мг ежедневно. Головокружение также наблюдалось в клинических исследованиях эмтрицитабина и тенофовира. Головная боль возникала в клинических исследованиях эмтрицитабина (см. раздел «Побочное действие»). Симптомы со стороны нервной системы, связанные с эфавиренцем, 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 эфавиренц, 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. При исследовании лекарственного взаимодействия установлено, что концентрации карбамазепина в плазме крови снижались, когда его назначали совместно с эфавиренцем. Следует соблюдать осторожность при их применении (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Следует соблюдать осторожность при назначении лекарственного средства Вирадэй всем пациентам, имеющим судороги в анамнезе.

#### Нарушение функции почек

Применение лекарственного средства Вирадэй не рекомендуется у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина менее 50 мл/мин). Пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести требуется коррекция доз эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата, которая не может быть достигнута при применении комбинированной таблетки (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакокинетика»). Применение лекарственного средства Вирадэй следует избегать при одновременном или недавнем применении нефротоксических препаратов. В тех случаях, когда одновременного применения лекарственного средства Вирадэй и нефротоксических препаратов (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира, интерлейкина-2) избежать не удастся, необходим еженедельный контроль функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Случаи острой почечной недостаточности после начала применения высоких доз или нескольких нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) были зарегистрированы у пациентов с факторами риска нарушения функции почек и получавших тенофовира дизопроксил фумарата. При одновременном применении с НПВС необходим надлежащий контроль функции почек.

При применении в клинической практике тенофовира дизопроксил фумарата сообщали о развитии почечной недостаточности, нарушении функции почек, повышении креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии, включая синдром Фанкони (см. раздел «Побочное действие»).

Рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина у всех пациентов до начала лечения лекарственным средством Вирадэй, контролировать функцию почек (клиренс креатинина и уровень фосфата в крови) через 2-4 недели от начала лечения, через 3 месяца и в дальнейшем каждые 3-6 месяцев у пациентов без факторов риска развития почечных заболеваний. У пациентов с нарушением функции почек в анамнезе или при наличии риска его развития необходим более частый контроль функции почек.

Если концентрация фосфата в сыворотке крови составляет менее 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или клиренс креатинина - ниже 50 мл/мин, повторную оценку функции почек следует проводить в течение одной недели, включая определение концентрации глюкозы и калия в крови, глюкозы в моче (проксимальная тубулопатия, см. раздел «Побочное действие»). Поскольку Вирадэй – комбинированное лекарственное средство, и невозможно принимать его отдельные компоненты с различным интервалом времени, лечение лекарственным средством Вирадэй должно быть приостановлено у пациентов с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин или концентрацией фосфата в сыворотке крови ниже 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Рассмотреть необходимость перерыва в лечении лекарственным средством Вирадэй следует при прогрессирующем снижении функции почек без очевидной причины. Если требуется отмена одного из компонентов, входящих в состав лекарственного средства Вирадэй, или требуется коррекция дозы одного из компонентов, следует применять монопрепараты эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата.

#### Влияние на функцию костной ткани

При проведении клинического исследования тенофовира дизопроксил фумарата в сравнении со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавиренцем у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, 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 наиболее выраженное снижение минеральной плотности костей наблюдалось у пациентов, получавших тенофовира дизопроксил фумарат в составе схемы, содержащей усиленный ингибитор протеазы. Следует рассмотреть возможность применения альтернативной схемы лечения для пациентов с остеопорозом, которые подвергаются высокому риску переломов.

Патологические изменения в костях (в некоторых случаях приводящие к переломам) могут быть связаны с проксимальной почечной тубулопатией (см. раздел «Побочное действие»). При подозрении на наличие патологических изменений в костной ткани, необходимо обследование и консультация соответствующего специалиста.

#### Кожные реакции

Имеются сообщения о возникновении кожной сыпи от слабой до умеренной степени выраженности при применении отдельных компонентов лекарственного средства Вирадэй. Сыпь, обусловленная приемом эфавиренца, обычно исчезает при продолжении терапии. Антигистаминные лекарственные препараты и/или кортикостероиды 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 эфавиренц. Мультиформная эритема или синдром Стивенса-Джонсона были зарегистрированы примерно в 0,1% случаев. В случае возникновения волдырей, десквамаций, лихорадки или вовлечения слизистых оболочек, Вирадэй необходимо отменить. Опыт применения эфавиренца у пациентов, которым отменили антиретровирусные препараты класса ННИОТ, ограничен. Вирадэй не

рекомендуется пациентам, у которых ранее развивались опасные для жизни кожные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона) при приеме других ННИОТ.

#### Липодистрофия

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

#### Митохондриальные нарушения

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий различной степени, которое наиболее выражено при приеме ставудина, диданозина и зидовудина. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному влиянию аналогов нуклеозидов; они в основном касаются схем лечения, включающих зидовудин. Основными неблагоприятными явлениями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипидемия). Эти явления часто являются кратковременными. Поступали редкие сообщения о некоторых неврологических нарушениях, которые начинались позже (гипертония, конвульсии, аномальное поведение). На сегодняшний день неизвестно, являются ли неврологические нарушения временными или постоянными. Эти данные следует учитывать в отношении любого ребенка, который подвергался влиянию аналога нуклеозида и нуклеотида *in utero*, при наличии тяжелых клинических проявлений неизвестной этиологии, особенно неврологических симптомов. Эти результаты не влияют на существующие национальные рекомендации использовать антиретровирусное лечение беременным женщинам для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

#### Синдром восстановления иммунитета

В начале КАРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительный ответ на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции и вызвать серьезную клиническую патологию или обострение симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала КАРТ. Примерами могут служить цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная (*Pneumocystis jirovecii*) пневмония. Следует отслеживать любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, своевременно назначить лечение.

Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса); однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

#### Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелое угнетение иммунитета, более высокий индекс массы тела), про случаи остеонекроза сообщалось в частности у пациентов с прогрессирующим ВИЧ-заболеванием и/или при длительной КАРТ. Пациентам следует рекомендовать обратиться за консультацией к врачу при появлении ломоты или боли в суставах, скованности суставов или затруднениях в движении.

#### Пациенты с ВИЧ-1, имеющим мутации резистентности

Не рекомендуется применение Вирадэй у пациентов с ВИЧ-1, имеющим мутации K65R, M184V/I или K103N (см. разделы «Показания к применению» и «Фармакодинамика»).

#### Пациенты пожилого возраста

Лекарственное средство не изучалось у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет). У лиц старше 65 лет существует высокая вероятность сниженной функции почек, поэтому следует соблюдать осторожность при применении Вирадэй у пожилых пациентов.

### **Применение при беременности и в период кормления грудью, влияние на фертильность**

#### Женщины репродуктивного возраста

Женщины, принимающие Вирадэй, не должны планировать беременность. Перед началом лечения женщины репродуктивного возраста должны пройти тест на беременность.

#### Контрацепция у мужчин и женщин

При лечении лекарственным средством Вирадэй всегда следует применять методы барьерной контрацепции в сочетании с другими средствами контрацепции (например, оральные и другие гормональные противозачаточные средства). В связи с длительным периодом полувыведения эфавиренца использование адекватных мер контрацепции рекомендуется в течение 12 недель после прекращения приема Вирадэй.

#### Беременность

*Эфавиренц:* В семи ретроспективных сообщениях о случаях развития дефектов нервной трубки эмбриона, в том числе менингомиелоцеле, все матери в схеме лечения получали эфавиренц (за исключением любых эфавиренц-содержащих комбинированных таблеток с фиксированными дозами) в первом триместре беременности. Сообщалось о двух дополнительных случаях (1 проспективный и 1 ретроспективный) развития дефектов нервной трубки на фоне приема таблетки, содержащей комбинацию с фиксированной дозой эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата. Причинно-следственная связь этих явлений с использованием эфавиренца не была установлена и окончательный вывод неизвестен. Так как дефекты нервной трубки развиваются в течение первых 4 недель внутриутробного развития (в период формирования нервной трубки), существует потенциальный риск для женщин, принимавших эфавиренц в течение первого триместра беременности.

По состоянию на июль 2013 года, в Антираетровирусный Реестр Беременности поступили проспективные сообщения о 904 беременных, которые в первом триместре беременности в схемах лечения получали эфавиренц и в последующем родили 766 живых младенцев. Сообщалось, что один ребенок имел дефект нервной трубки, а частота и характер других врожденных дефектов были подобны таковым у детей, не подвергавшихся воздействию эфавиренц-содержащих препаратов, а также таковым у ВИЧ-отрицательных детей контрольной группы. Частота дефектов нервной трубки в популяции колеблется от 0,5 до 1 случая на 1000 новорожденных.

Пороки развития наблюдались у плодов обезьян при их лечении эфавиренцем.

*Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат:* умеренное количество данных о беременных женщинах (от 300 до 1000 родов) указывает на отсутствие пороков развития или фетальной/неонатальной токсичности, связанной с эмтрицитабином и тенофовира дизопроксил фумаратом. Исследования на животных не указывают на репродуктивную токсичность эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарата.

Вирадэй не следует применять в период беременности, если клиническое состояние женщины не требует лечения эфавиренцем/эмтрицитабом/тенофовира дизопроксил фумаратом.

#### Кормление грудью

Эфавиренц, эмтрицитабин и тенофовир выделяются с грудным молоком. Недостаточно информации о влиянии эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира на новорожденных/

младенцев. Поэтому лекарственное средство не следует применять в период кормления грудью.

Согласно общепринятым правилам, ВИЧ-инфицированным женщинам для исключения передачи ВИЧ ребенку не рекомендуется кормить младенцев грудью.

#### **Фертильность**

Клинические данные о влиянии лекарственного средства Вирадэй отсутствуют. В исследованиях на животных неблагоприятное влияние на фертильность эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира тенофовира дезопроксил фумарата не выявлено.

#### **Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами**

Исследования по изучению влияния на способность управлять автомобилем и использования механизмов не проводились. Однако, на фоне приема эфавиренца, эмтрицитабина и тенофовира может возникать головокружение. Эфавиренц может также вызывать нарушение концентрации внимания и сонливость. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае появления указанных симптомов, им следует воздержаться от выполнения потенциально опасных видов деятельности, таких как управление автомобилем и использование механизмов.

#### **Упаковка**

По 30 таблеток с влагопоглотителем в банку из полиэтилена, с крышкой из полиэтилена. Одну банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Предприятие-производитель**

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»  
220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,  
д. 5, корп.3, Республика Беларусь,  
тел./факс 8(017) 268-63-64

