

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эвиплера, 25 мг + 245 мг + 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующие вещества: рилпивирин + тенофовир + эмтрицитабин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг рилпивирина (в виде гидрохлорида 27,5 мг), 245 мг тенофовира дизопроксила (в виде фумарата 300 мг), 200 мг эмтрицитабина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3 и 4.4), краситель солнечный закат желтый (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового с фиолетовым оттенком цвета. На одной стороне выгравировано «GSI». На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

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

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

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

Режим дозирования*Взрослые*

Препарат Эвиплера применяется только перорально, по одной таблетке один раз в день **вместе с пищей**. В случае если требуется отмена или изменение дозы одного из компонентов рилпивирина + тенофовира + эмтрицитабина, следует применять другие имеющиеся на рынке отдельные лекарственные формы эмтрицитабина, рилпивирина гидрохлорида и тенофовира дизопроксила фумарата (см. инструкции по применению этих препаратов).

*Пропуск приема препарата*

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

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

#### *Коррекция дозы*

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

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

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

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

Лечение рилпивирин + тенофовир + эмтрицитабином вызывало небольшое повышение средней концентрации креатинина в крови на ранних этапах терапии. Данный параметр оставался стабильным с течением времени и не считается клинически значимым. Ограниченные данные клинических исследований подтверждают режим дозирования комбинации рилпивирин + тенофовира + эмтрицитабина один раз в день у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина 50 – 80 мл/мин). Однако у пациентов с недостаточностью функции почек легкой степени не проводилось оценки безопасности отдельных компонентов препарата (эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата). Поэтому рилпивирин + тенофовир + эмтрицитабин должен использоваться у пациентов с недостаточностью функции почек легкой степени только в том случае, если потенциальная польза от лечения превосходит возможный риск. Препарат Эвиллера не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин), поскольку таким пациентам необходима коррекция интервала дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата, что невозможно осуществить при использовании комбинированного препарата.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Имеется ограниченная информация относительно использования рилпивирин + тенофовира + эмтрицитабина у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени не требуется коррекция дозы рилпивирин + тенофовира + эмтрицитабина. Тем не менее, комбинированный препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени средней степени. Применение рилпивирин + тенофовира + эмтрицитабина не изучалось у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью). Поэтому его применение у этой группы пациентов противопоказано. В случае отмены препарата у пациентов с ВИЧ-инфекцией и с сопутствующим гепатитом В, состояние пациентов должно тщательно контролироваться на предмет выявления признаков обострения гепатита.

#### Дети

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

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

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

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

#### Способ применения

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

#### 4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рилпивирину, тенофовиру или эмтрицитабину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Детский возраст до 12 лет;
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью);
- Период грудного вскармливания;
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Препарат Эвиплера не следует применять одновременно со следующими препаратами, которые могут привести к значительному снижению концентрации рилпивирин в плазме (вследствие индукции фермента CYP3A или повышения pH желудочного сока), что может привести к потере терапевтического эффекта препарата Эвиплера:
  - противосудорожные средства – карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин;
  - противотуберкулезные средства – рифампицин, рифапентин;
  - ингибиторы протонной помпы – такие как омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол;
  - глюкокортикостероид системного действия – дексаметазон (при приеме более чем одной дозы препарата);
  - препараты на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*).

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### С осторожностью

1. Нарушение функции печени средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью);
2. Препарат Эвиплера не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина < 50 мл/мин);
3. Возраст старше 65 лет;
4. Препарат Эвиплера не рекомендуется применять одновременно со следующими препаратами: другие ННИОТ, диданозин, препараты, содержащие эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил или тенофовира алафенамид.
5. Препарат Эвиплера не следует применять одновременно со следующими препаратами: рилпивирин гидрохлорид (за исключением случаев, когда необходима коррекция дозы), аналоги цитидина (например, ламивудин), адефовира дипивоксил.
6. Препарат Эвиплера не должен применяться одновременно со следующими препаратами: нефротоксичные лекарственные средства (аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2 (также называемый алдеслейкин)).
7. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Эвиплера одновременно со следующими препаратами: антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, антациды (например, гидроксид магния или алюминия, карбонат кальция), ингибиторы изоферментов цитохрома P450, препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», субстраты Р-гликопротеина (например, дабигатран).

##### Особые указания

Пациенты должны быть предупреждены, что современные антиретровирусные препараты не излечивают от ВИЧ-инфекции, а также нельзя предупредить заражение ВИЧ-инфекцией

через кровь или посредством полового контакта. Следует принимать необходимые меры предосторожности для предотвращения заражения ВИЧ-инфекцией.

#### Вирусологическая неэффективность терапии и развитие резистентности

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

У участников двух исследований фазы III, получавших эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил в комбинации с рилпивирином с РНК ВИЧ-1 свыше 100 000 копий/мл в течение 96 недель на момент начала терапии чаще отмечалось отсутствие вирусологического ответа (в 17,6 % случаев при использовании рилпивирин и в 7,6 % случаев при использовании эфавиренза), по сравнению с пациентами, у которых на момент начала терапии показатели РНК ВИЧ-1 были не более 100 000 копий/мл (в 5,9 % случаев при применении рилпивирин и в 2,4 % случаев при применении эфавиренза). Отсутствие вирусологического ответа наблюдалось у пациентов, принимавших эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил в комбинации с рилпивирином на 48 и 96 неделе в 9,5 % и 11,5 % случаев, соответственно, и в 4,2 % и 5,1 % случаев при использовании комбинации эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил с эфавирензом. Разница в количестве новых случаев отсутствия вирусологического ответа при анализе с 48 по 96 неделю между группами, получавшими рилпивирин или эфавиренз была статистически незначимой. Наблюдаемая вирусологическая неэффективность у пациентов с показателями РНК ВИЧ-1 свыше 100 000 копий/мл на момент начала терапии при лечении комбинацией эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил и рилпивирин приводила к более высокой частоте формирования резистентности к препаратам класса ННИОТ. У пациентов с наблюдаемой вирусологической неудачей терапии рилпивирин, чаще развивалась резистентность к ламивудину/эмтрицитабину, по сравнению с пациентами с наблюдаемой вирусологической неэффективностью, получавшими препарат эфавиренз.

#### Влияние на сердечно-сосудистую систему

Назначение рилпивирин в сверхтерапевтических дозах (75 мг и 300 мг один раз в день), сопровождается удлинением интервала QTc на электрокардиограмме (ЭКГ). Использование рекомендованной дозы рилпивирин 25 мг один раз в день не сопровождается клинически значимым влиянием на длину интервала QTc. Препарат Эвиплера должен использоваться с осторожностью при совместном применении с препаратами, известными своей способностью вызывать желудочковую тахикардию по типу «пируэт».

#### Совместное назначение с другими лекарственными препаратами

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

#### Совместное назначение препарата Эвиплера и диданозина

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

### Нарушение функции почек

Препарат Эвиплера не рекомендуется назначать пациентам с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (клиренс креатинина  $< 50$  мл/мин). Данным пациентам требуется корректировка интервала режима дозирования эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила, что не может быть осуществлено при использовании комбинированного препарата. Препарат Эвиплера не должен приниматься совместно с нефротоксичными лекарственными средствами, или вскоре после их отмены. В случае, если совместного назначения препарата Эвиплера и нефротоксичных лекарственных средств нельзя избежать, следует еженедельно контролировать функцию почек.

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

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

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

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

### Влияние на костную ткань

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

В контролируемом 144-недельном клиническом исследовании сравнения тенофовира дизопроксила со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавирензом у пациентов, ранее не принимавших антиретровирусную терапию, в обеих группах наблюдалось

небольшое снижение МПКТ в бедренной кости и костях позвоночника. Снижение МПКТ в позвоночнике и изменение уровня биомаркеров костной ткани на 144 неделе в сравнении с исходным значением было значительно выше у пациентов, получавших лечение тенофовира дизопроксилем. Снижение МПКТ в бедренной кости в этой группе было значительно выше до 96 недели, однако не отмечалось повышения риска переломов или признаков клинически значимых костных нарушений после 144 недели.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Заболевания печени

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

Маловероятно, что пациентам с недостаточностью функции печени легкой и средней степени может потребоваться коррекция дозы препарата Эвиплера. Препарат Эвиплера должен использоваться с осторожностью у пациентов с недостаточностью функции печени средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан для назначения больным

с недостаточностью функции печени тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью). У пациентов с нарушением функции печени в анамнезе, включая хронический активный гепатит, также отмечается повышенная частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Эти больные должны находиться под тщательным наблюдением в соответствии со стандартной практикой. Если у таких пациентов имеются признаки ухудшения заболевания печени, следует рассмотреть вопрос о приостановлении или отмене лечения.

#### Серьезные кожные реакции

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

#### Вес и метаболические параметры

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

#### Митохондриальные нарушения при использовании *in utero*

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

#### Синдром восстановления иммунитета

С началом антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может развиваться воспалительный ответ на наличие бессимптомных оппортунистических инфекций в виде появления или обострения симптомов заболевания, ранее протекавшего бессимптомно. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала лечения. Примерами могут служить цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистную пневмонию. Следует оценить любые симптомы воспаления и, в случае

необходимости, своевременно назначить лечение.

Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также отмечались при возникновении воспалительного синдрома восстановления иммунитета. Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.

#### Остеонекроз

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

#### Пожилые пациенты

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

#### Беременность

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

#### Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата Эвиплера

В препарате Эвиплера содержится лактозы моногидрат, поэтому пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или с глюкозно-галактозной мальабсорбцией противопоказано принимать данный препарат.

В препарате Эвиплера содержится краситель, называемый алюминиевый лак «желтый солнечный закат» (E110), который может вызывать аллергические реакции у некоторых пациентов.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий**

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

Рилпивирин метаболизируется, главным образом, с помощью изофермента P450 (CYP3A). Поэтому лекарственные препараты, индуцирующие или ингибирующие активность изофермента CYP3A, могут влиять на клиренс рилпивирин (см. раздел 5.2).

#### Препараты, противопоказанные для совместного применения

Наблюдалось снижение концентрации рилпивирин в плазме при одновременном применении препарата Эвиплера и лекарственных веществ, индуцирующих активность изоферментов CYP3A, что может приводить к снижению терапевтического эффекта препарата Эвиплера (см. раздел 4.3).

Наблюдалось снижение концентрации рилпивирин в плазме при одновременном



применении препарата Эвиплера с ингибиторами протонной помпы (из-за повышения рН в желудке), что может приводить к снижению терапевтического эффекта препарата Эвиплера (см. раздел 4.3).

#### Препараты, совместное применение с которыми не рекомендуется

Не рекомендуется совместное применение препарата Эвиплера с препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил или тенофовира алафенамид. Не следует применять препарат Эвиплера совместно с рилпивирин гидрохлоридом, за исключением тех случаев, когда необходима коррекция дозы (например, при совместном приеме с рифабутином) (см. раздел 4.2).

Препарат Эвиплера не следует применять одновременно с другими аналогами цитидина, например, с ламивудином (см. раздел 4.4). Препарат Эвиплера не следует назначать одновременно с адефовира дипивоксиллом.

#### *Диданозин*

Одновременный прием препарата Эвиплера и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.4 и Таблицу 1).

#### *Лекарственные вещества, которые выводятся почками*

Поскольку эмтрицитабин и тенофовир в основном выводятся почками, совместное применение препарата Эвиплера с лекарственными веществами, снижающими функцию почек или конкурирующими за активную канальцевую секрецию (например, цидофовир), может повысить концентрацию в сыворотке эмтрицитабина, тенофовира и/или совместно назначаемых препаратов.

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

#### *Другие ННИОТ*

Не рекомендуется совместное применение препарата Эвиплера с другими ННИОТ.

#### Препараты, рекомендуемые для совместного применения с осторожностью

##### *Ингибиторы изоферментов цитохрома P450*

При совместном применении препарата Эвиплера с лекарственными средствами, ингибирующими активность изофермента CYP3A, отмечалось повышение концентрации рилпивирин в плазме.

##### *Препараты, удлиняющие интервал QT*

Препарат Эвиплера должен применяться с осторожностью совместно с лекарственными средствами, известными своей способностью вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт». Имеется ограниченная информация относительно возможности фармакодинамического взаимодействия между рилпивирин и лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc на электрокардиограмме. В исследовании на здоровых добровольцах, применение сверх терапевтических доз рилпивирин (75 мг один раз в день и 300 мг один раз в день) сопровождалось удлинением интервала QTc на ЭКГ (см. раздел 5.1).

##### *Субстраты P-гликопротеина*

Рилпивирин ингибирует активность P-гликопротеина *in vitro* (концентрация полумаксимального ингибирования (IC<sub>50</sub>) составляет 9,2 микромоль). В клиническом исследовании рилпивирин не оказывал значимого влияния на фармакокинетику дигоксина. Однако нельзя полностью исключать возможность повышения концентрации препаратов, транспортируемых P-гликопротеином, которые более чувствительны к ингибированию P-гликопротеина в кишечнике, например, дабигатрана.

Рилпивирин ингибирует активность транспортера MATE-2K *in vitro* со значением концентрации полумаксимального ингибирования (IC<sub>50</sub>) менее 2,7 наномоль). Клиническая значимость данного эффекта неизвестна.

Другие виды взаимодействия

Взаимодействия между компонентами препарата Эвиплера и совместно применяемыми лекарственными препаратами описываются в Таблице ниже (повышение концентрации препарата показано стрелкой “↑”, снижение – “↓” и отсутствие изменения – “↔”).

**Таблица 1. Взаимодействие между отдельными компонентами препарата Эвиплера и другими лекарственными средствами**

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
<b>ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		
<b>Антиретровирусные средства</b>		
<b>Нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ/Н(Т)ИОТ).</b>		
Диданозин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Одновременный прием препарата Эвиплера и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.4).
Диданозин (400 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин <sup>1</sup>	Диданозин: AUC: ↑ 12% C <sub>min</sub> : не применимо C <sub>max</sub> : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Диданозин/ Тенофовира дизопроксил	Одновременный прием тенофовира дизопроксила и диданозина приводит к 40 – 60% увеличению системного воздействия диданозина, что может привести к повышению риска нежелательных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактатацидоза, иногда с летальным исходом. Совместное применение тенофовира дизопроксила и диданозина в дозе 400 мг в день связано со значимым снижением количества CD4 клеток, возможно вследствие внутриклеточного взаимодействия, повышающего концентрацию фосфорилированного (активного) диданозина. Совместное	

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
	<p>назначение сниженной дозы диданозина 250 мг с тенофовира дизопроксилем сопровождалось сообщениями о высокой частоте вирусологической неэффективности при использовании нескольких изучаемых комбинированных лекарственных форм для лечения ВИЧ-1-инфекции.</p>	
<b>Ингибиторы протеазы (ИП) – усиленные низкой дозой ритонавира</b>		
Атазанавир/ Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	<p>Одновременный прием препарата Эвионера с усиленными ритонавиром ИП вызывает повышение концентрации рилпивирин в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A). Коррекция дозы не требуется.</p>
Атазанавир/ Ритонавир/ рилпивирин	Взаимодействие не изучалось.	
Атазанавир (300 мг 1 раз в день) / Ритонавир (100 мг 1 раз в день) / Тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз в день)	<p>Атазанавир AUC: ↓ 25% C<sub>max</sub>: ↓28% C<sub>min</sub>: ↓26%</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 37% C<sub>max</sub>: ↑34% C<sub>min</sub>: ↑29%</p>	
Дарунавир/ Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир (800 мг 1 раз в день) / Ритонавир (100 мг 1 раз в день) / Рилпивирин <sup>1</sup>	<p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↓11% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↑ 130% C<sub>min</sub>: ↑178% C<sub>max</sub>: ↑79%</p>	
Дарунавир (300 мг 1 раз в день) / Ритонавир (100 мг 1 раз в день) / Тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз в день)	<p>Дарунавир: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 22% C<sub>min</sub>: ↑37%</p>	

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
Лопинавир/ритонавир/эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Лопинавир (400 мг 2 раза в день) / ритонавир (100 мг 2 раза в день) / рилпивирин <sup>1</sup> (мягкие капсулы)	Лопинавир: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓11% C <sub>max</sub> : ↔  Рилпивирин: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%	
Лопинавир (400 мг 2 раза в день) / ритонавир (100 мг 2 раза в день) / тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз в день)	Лопинавир/ритонавир AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	
<b>Антагонисты рецептора CCR5</b>		
Маравирок/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия.
Маравирок/ Рилпивирин	Взаимодействие не изучалось	
Маравирок (300 мг 2 раза в день)/ Тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз в день)	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Концентрация тенофовира не измерялась, взаимодействия не ожидается	Коррекция дозы не требуется.
<b>Ингибиторы интегразы</b>		
Ралтегравир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия.
Ралтегравир/ Рилпивирин	Ралтегравир: AUC: ↑ 9% C <sub>min</sub> : ↑ 27% C <sub>max</sub> : ↑ 10%  Рилпивирин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Коррекция дозы не требуется.
Ралтегравир (400 мг 2 раза в день)/ Тенофовира	Ралтегравир: AUC: ↑ 49%	

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
дизопроксил	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%	
<b>Другие противовирусные препараты</b>		
Ледипасвир/ Софосбувир (90 мг/400 мг 1 раз в день)/ Эмтрицитабин/ Рилпивирин/ Тенофовира дизопроксил (200 мг/25 мг/245 мг 1 раз в день)	Ледипасвир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Софосбувир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>4</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Эмтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Рилпивирин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91 %	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение концентрации тенофовира может увеличить вероятность развития побочных эффектов, связанных с применением тенофовира дизопроксила, включая нарушение функции почек. Следует тщательно наблюдать за функцией почек (см. раздел 4.4).
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг 1 раз в день)/ Эмтрицитабин/ Рилпивирин/ Тенофовира дизопроксил (200 мг/25 мг/245 мг 1 раз в день)	Софосбувир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>4</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение концентрации тенофовира может увеличить вероятность развития побочных эффектов, связанных с применением тенофовира дизопроксила,

<b>Лекарственные препараты</b>	<b>Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C<sub>max</sub>, минимальная концентрация в плазме (C<sub>min</sub>)) других препаратов</b>	<b>Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами</b>
	<p>Велпатасвир:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Эмтрицитабин:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир:  AUC: ↑ 40 %  C<sub>max</sub>: ↑ 44 %  C<sub>min</sub>: ↑ 84 %</p>	<p>включая нарушение функции почек. Следует тщательно наблюдать за функцией почек (см. раздел 4.4).</p>
<p>Софосбувир/  Велпатасвир/  Воксилапревир (400 мг/100 мг/ 100 мг+100 мг 1 раз в день)<sup>5</sup>/ Рилпивирин/  Эмтрицитабин (25 мг/200 мг 1 раз в день)<sup>6</sup></p>	<p>Взаимодействие с препаратом Эвиллера не изучалось.</p> <p><i>Ожидается:</i></p> <p>Софосбувир:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>4</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Велпатасвир:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Воксилапревир:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин:  AUC: ↔</p>	<p>Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение концентрации тенофовира может увеличить вероятность развития побочных эффектов, связанных с применением тенофовира дизопроксила, включая нарушение функции почек. Следует тщательно наблюдать за функцией почек (см. раздел 4.4).</p>

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
	C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Эмтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑ C <sub>min</sub> : ↑	
Софосбувир/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекция дозы не требуется.
Софосбувир (400 мг 1 раз в день/ Рилпивирин (25 мг 1 раз в день)	Софосбувир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 21 %  GS-331007 <sup>4</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Рилпивирин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Софосбувир/Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось.	
Рибавирин/ Тенофовира дизопроксил	Рибавирин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : не применимо	Коррекция дозы не требуется.
Симепревир (150 мг 1 раз в день) / Рилпивирин (25 мг 1 раз в день)	Симепревир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 10 % C <sub>min</sub> : ↔  Рилпивирин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 25 %	Коррекция дозы не требуется.
Симепревир (150 мг 1 раз в день) / Тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз	Симепревир: AUC: ↓ 14 % C <sub>max</sub> : ↓ 15 %	

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
в день)	C <sub>min</sub> : ↓ 7 %  Тенофовир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 19 % C <sub>min</sub> : ↑ 24 %	
<b>Противогерпетические препараты</b>		
Фамциклоvir/ Эмтрицитабин	Фамциклоvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : не применимо  Эмтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : не применимо	Коррекция дозы не требуется.
<b>Противогрибковые препараты</b>		
Кетоконазол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	Совместное использование препарата Эвиплера с азольными противогрибковыми препаратами может вызывать повышение концентрации рилпивирин в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A). При дозе рилпивирин 25 мг коррекция дозы не требуется.
Кетоконазол (400 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин <sup>1</sup>	Кетоконазол: AUC: ↓ 24% C <sub>min</sub> : ↓ 66% C <sub>max</sub> : ↔	
Флуконазол <sup>2</sup> Итраконазол <sup>2</sup> Позаконазол <sup>2</sup> Вориконазол <sup>2</sup>	Рилпивирин: AUC: ↑ 49% C <sub>min</sub> : ↑ 76% C <sub>max</sub> : ↑ 30%	
Кетоконазол/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось.	
<b>Антимикобактериальные препараты</b>		
Рифабутин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	При совместном применении препарата Эвиплера с рифабутином возможно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). В случае необходимости совместного применения препарата Эвиплера и
Рифабутин (300 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин <sup>3</sup>	Рифабутин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  25-О-дезацетил-рифабутин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	



<b>Лекарственные препараты</b>	<b>Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C<sub>max</sub>, минимальная концентрация в плазме (C<sub>min</sub>)) других препаратов</b>	<b>Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами</b>
<p>Рифабутин (300 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин (25 мг 1 раз в день)</p> <p>Рифабутин (300 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин (50 мг 1 раз в день)</p>	<p>Рилпивирин: AUC: ↓ 42% C<sub>min</sub>: ↓48% C<sub>max</sub>: ↓31%</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↑ 16% C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 43% (по сравнению с приемом 25 мг рилпивирин 1 раз в день без каких-либо других препаратов)</p>	<p>рифабутин рекомендуется дополнительно принимать 25 мг рилпивирин в день в течение всего периода совместного применения с рифабутином.</p>
<p>Рифабутин/ Тенофовира дизопроксил</p>	<p>Взаимодействие не изучалось.</p>	
<p>Рифампицин/ Эмтрицитабин</p>	<p>Взаимодействие не изучалось.</p>	
<p>Рифампицин (600 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин<sup>1</sup></p>	<p>Рифампицин: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: не применимо C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-дезацетил-рифампицин: AUC: ↓ 9% C<sub>min</sub>: не применимо C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↓ 80% C<sub>min</sub>: ↓89% C<sub>max</sub>: ↓69%</p>	<p>Препарат Эвиплера не должен использоваться в комбинации с рифампицином, поскольку при сопутствующем применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности препарата Эвиплера (см. раздел 4.3).</p>
<p>Рифампицин (600 мг 1 раз в день)/ Тенофовира дизопроксил (245 мг 1 раз в день)</p>	<p>Рифампицин: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Тенофовир: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Рифапентин<sup>2</sup></p>	<p>Взаимодействие с компонентами препарата Эвиплера не изучалось.</p>	<p>Препарат Эвиплера не должен использоваться в комбинации с рифапентином, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации</p>

<b>Лекарственные препараты</b>	<b>Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C<sub>max</sub>, минимальная концентрация в плазме (C<sub>min</sub>)) других препаратов</b>	<b>Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами</b>
<b>Антибиотики группы макролидов</b>		
Кларитромицин Эритромицин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Эвиплера не изучалось	рилпивирин в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности препарата Эвиплера (см. раздел 4.3).  Одновременный прием препарата Эвиплера с указанными макролидными антибиотиками может вызвать повышение концентрации рилпивирин в плазме (ингибирование активности изоферментов CYP3A). Если имеется возможность, следует обсудить вопрос об использовании альтернативных препаратов, например, азитромицина.
<b>ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		
Карбамазепин Оскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Эвиплера не изучалось.	Препарат Эвиплера не должен использоваться в комбинации с указанными противосудорожными препаратами, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности препарата

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
		Эвиплера (см. раздел 4.3).
<b>ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ</b>		
<p>Дексаметазон (системный, исключением использования однократных доз)</p> <p style="text-align: center;">за</p>	<p>Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Эвиплера не изучалось.</p>	<p>Препарат Эвиплера не должен использоваться в комбинации с системным дексаметазоном (за исключением однократной дозы), поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (индукция активности изофермента CYP3A). Это может привести к снижению терапевтической эффективности препарата Эвиплера (см. раздел 4.3). Следует обсудить вопрос об использовании альтернативных препаратов, особенно при длительном лечении.</p>
<b>ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ</b>		
Омепразол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	<p>Препарат Эвиплера не должен использоваться в комбинации с ингибиторами протонной помпы, поскольку при совместном применении вероятно развитие значимого снижения концентрации рилпивирин в плазме (снижение всасывания, повышение рН желудка). Это может привести к снижению терапевтической эффективности препарата Эвиплера (см. раздел 4.3).</p>
Омепразол (20 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин <sup>1</sup>	<p>Омепразол: AUC: ↓ 14% C<sub>min</sub>: не применимо C<sub>max</sub>: ↓14%</p>	
Лансопризол <sup>2</sup> Рабепразол <sup>2</sup> Пантопризол <sup>2</sup> Эзомепразол <sup>2</sup>	<p>Рилпивирин: AUC: ↓ 40% C<sub>min</sub>: ↓33% C<sub>max</sub>: ↓40%</p>	
Омепразол/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось.	

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
<b>АНТАГОНИСТЫ H<sub>2</sub>-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ</b>		
Фамотидин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Препарат Эвиплера должен использоваться с особой осторожностью в комбинации с антагонистами H <sub>2</sub> -рецепторов, поскольку при совместном применении вероятно значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме (снижение всасывания, повышение pH желудка). Должны использоваться только те антагонисты H <sub>2</sub> -рецепторов, которые можно применять 1 раз в день. Следует строго следить за схемой дозирования антагонистов H <sub>2</sub> -рецепторов, которые должны назначаться, как минимум, за 12 часов до или через 4 часа после приема препарата Эвиплера.
Фамотидин (однократная доза 40 мг за 12 часов до приема рилпивирин)/ Рилпивирин <sup>1</sup>	Рилпивирин: AUC: ↓ 9% C <sub>min</sub> : не применимо C <sub>max</sub> : ↔	
Циметидин <sup>2</sup> Низатидин <sup>2</sup> Ранитидин <sup>2</sup>		
Фамотидин (однократная доза 40 мг за 2 часа до приема рилпивирин)/ Рилпивирин <sup>1</sup>	Рилпивирин: AUC: ↓ 76% C <sub>min</sub> : не применимо C <sub>max</sub> : ↓ 85%	
Фамотидин (однократная доза 40 мг через 4 часа после приема рилпивирин)/ Рилпивирин <sup>1</sup>	Рилпивирин: AUC: ↑ 13% C <sub>min</sub> : не применимо C <sub>max</sub> : ↑ 21%	
Фамотидин/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось.	
<b>АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА</b>		
Антациды (например, гидроксид магния или алюминия, карбонат кальция)	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Эвиплера не изучалось.	Препарат Эвиплера должен использоваться с осторожностью в комбинации с антацидами, поскольку при совместном применении вероятно значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме (снижение всасывания, повышение pH желудка). Антациды должны назначаться минимум за 2 часа до или через 4 часа после приема препарата Эвиплера.
<b>НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ</b>		

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
Метадон/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	При одновременном приеме метадона и препарата Эвиплера коррекция дозы не требуется.
Метадон (60 – 00 мг 1 раз в день, индивидуализированная доза)/ Рилпивирин	R(-) метадон: AUC: ↓ 16% C <sub>min</sub> : ↓22% C <sub>max</sub> : ↓14% Рилпивирин: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *на основании исторического контроля	Однако рекомендуется наблюдать за клиническим состоянием пациента, поскольку некоторым больным может потребоваться коррекция поддерживающей дозы метадона.
Метадон/Тенофовира дизопротексил	Метадон: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ</b>		
Парацетамол/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Парацетамол (однократная доза 500 мг)/ Рилпивирин <sup>1</sup>	Парацетамол: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : не применимо C <sub>max</sub> : ↔  Рилпивирин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑26% C <sub>max</sub> : ↔	
Парацетамол/ Тенофовира дизопротексил	Взаимодействие не изучалось.	
<b>ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ</b>		
Этинилэстрадиол/ Норэтиндрон/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Этинилэстрадиол (0,035 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин  Норэтиндрон (1 мг 1 раз	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↑17%	

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
в день)/ Рилпивирин	Норэтиндрон: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Рилпивирин: AUC: ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* *на основании исторического контроля	
Этинилэстрадиол/ Норэтиндрон/ Тенофовира дизопроксил	Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Тенофовир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Норгестимат/ Этинилэстрадиол/ Тенофовира дизопроксил	Норгестимат: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : не применимо  Этинилэстрадиол: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Коррекции дозы не требуется.
<b>АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		
Дигоксин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Дигоксин/ Рилпивирин	Дигоксин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : не применимо C <sub>max</sub> : ↔	
Дигоксин/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось.	
<b>АНТИКОАГУЛЯНТЫ</b>		
Дабигатрана этексилат	Взаимодействие с каким-либо компонентом препарата Эвиплера не изучалось.	Дабигатран следует с осторожностью назначать вместе с препаратом Эвиплера, поскольку предполагается повышение концентрации дабигатрана в плазме

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
		крови (ингибирование Р-гликопротеина в кишечнике).
<b>ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ</b>		
Такролимус/ Тенофовира дизопроксил/ Эмтрицитабин	Такролимус: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : не применимо  Эмтрицитабин: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : не применимо  Тенофовир: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : не применимо	Коррекции дозы не требуется.
<b>ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА</b>		
Метформин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Метформин (однократная доза 850 мг)/ Рилпивирин	Метформин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : не применимо C <sub>max</sub> : ↔	
Метформин/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось.	
<b>ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ</b>		
Зверобой продырявленный ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Не проводилось исследований взаимодействий ни с одним из активных компонентов препарата Эвиплера.	Препарат Эвиплера не должен применяться в комбинации с препаратами, содержащими Зверобой продырявленный, поскольку при совместном назначении вероятно значительное снижение концентрации рилпивирин в плазме. Это может привести к снижению терапевтической

Лекарственные препараты	Воздействие на фармакокинетические параметры (AUC, C <sub>max</sub> , минимальная концентрация в плазме (C <sub>min</sub> )) других препаратов	Рекомендации по одновременному приему с другими препаратами
		эффективности препарата Эвиплера (см. раздел 4.3).
<b>ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ</b>		
Аторвастатин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Аторвастатин (40 мг 1 раз в день)/ Рилпивирин <sup>1</sup>	Аторвастатин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 15% C <sub>max</sub> : ↑ 35%  Рилпивирин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 9%	
Аторвастатин/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось.	
<b>ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА (ФДЭ-5)</b>		
Силденафил/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	Коррекции дозы не требуется.
Силденафил (однократная доза 50 мг) / Рилпивирин <sup>1</sup>	Силденафил: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : не применимо C <sub>max</sub> : ↔  Рилпивирин: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Варденафил <sup>2</sup> Тадалафил <sup>2</sup>	AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Силденафил/ Тенофовира дизопроксил	Взаимодействие не изучалось.	

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

<sup>2</sup> Препараты одного класса, у которых можно прогнозировать похожее лекарственное взаимодействие.

<sup>3</sup> В исследовании лекарственного взаимодействия использовалась доза, превышавшая рекомендованную для оценки максимального эффекта рилпивирин гидрохлорида на концентрацию совместно назначаемого лекарственного препарата.

<sup>4</sup> Преобладающий циркулирующий метаболит софосбувира.

<sup>5</sup> Исследование проводилось с добавлением 100 мг воксилапревира, чтобы достичь концентрации воксилапревира, ожидаемой у ВИЧ-инфицированных пациентов.

<sup>6</sup> Исследование проводилось с фиксированной комбинацией эмтрицитабин/ рилпивирин/ тенофовира алафенамид.

#### 4.6. Фертильность, беременность и лактация



Женщины с детородным потенциалом / контрацепция у мужчин и женщин

Применение препарата Эвиплера должно сопровождаться использованием эффективной контрацепции.

Беременность

Достаточных и хорошо контролируемых исследований применения препарата Эвиплера или его компонентов у беременных женщин нет. Небольшое количество данных (от 300 до 1000 исходов беременности) демонстрирует отсутствие врожденных пороков развития плода или фетальной/неонатальной токсичности при применении рилпивирин у беременных женщин (см. раздел 4.4, 5.1, 5.2). Во время беременности было отмечено снижение концентрации рилпивирин, таким образом, вирусная нагрузка должна контролироваться более тщательно. Большое количество данных у беременных женщин (более 1000 исходов беременности) указывает на отсутствие врожденных пороков развития плода или фетальной/неонатальной токсичности при использовании эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила.

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

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

Лактация

Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил выделяются с грудным молоком у женщин.

Данные об экскреции рилпивирин с грудным молоком у женщин отсутствуют.

Рилпивирин выделяется с грудным молоком у крыс.

Не имеется достаточных данных о влиянии препарата Эвиплера на новорожденных/детей.

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

Фертильность

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

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

Препарат Эвиплера не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управления транспортом и работу с механизмами. Исследований по изучению влияния препарата на способность управления транспортом и работу с механизмами не проводилось. Однако пациентов следует проинформировать о возможности возникновения усталости, головокружения и сонливости во время лечения препаратом Эвиплера (см. раздел 4.8). Это должно учитываться при оценке способности пациента управлять транспортным средством и работать с механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

**4.8. Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности

Комбинация эмтрицитабина, рилпивирин и тенофовира дизопроксила при применении отдельных компонентов изучалась у пациентов, ранее не принимавших антиретровирусную терапию (исследования фазы III, C209 и C215). Режим приема «в одной таблетке» (Эвиплера) изучался у пациентов с вирусологической супрессией, которые были

переведены с режима, содержащего ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром, (исследование фазы III GS-US-264-0106) или эфавиренз / эмтрицитабин / тенофовира дизопроксил (исследование фазы IIb GS-US-264-0111). Наиболее часто регистрировавшимися нежелательными реакциями у пациентов, ранее не принимавших антиретровирусную терапию и, вероятно, связанными с приемом рилпивирин гидрохлорида, эмтрицитабина, тенофовира дизопроксила, были тошнота (9%), головокружение (8%), необычные сновидения (8%), головная боль (6%), диарея (5%) и бессонница (5%) (объединенные данные исследований фазы III, C209 и C215, см раздел 5.1). У пациентов, находившихся в вирусологической супрессии на антиретровирусной терапии и перешедших на препарат Эвиплера, наиболее часто сообщалось о развитии следующих побочных реакций, возможно, связанных с применением препарата Эвиплера: утомляемость (3%), диарея (3%), тошнота (2%) и бессонница (2%) (данные 48 недель исследования фазы III, GS-US-264-0106). Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила в этих исследованиях соответствовал предшествующему опыту применения этих препаратов, когда каждый из них применялся с другими антиретровирусными препаратами.

Сообщалось о редких случаях развития нарушения функции почек и почечной недостаточности, нечастых случаях проксимальной почечной тубулопатии (включая синдром Фанкони) у пациентов, получавших тенофовира дизопроксил, что иногда приводило к костным нарушениям (изредка способствовавшим развитию переломов). Рекомендуются вести наблюдение за функцией почек у пациентов, получающих препарат Эвиплера (см. раздел 4.4).

Прекращение приема препарата Эвиплера у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В может быть связано с тяжелыми острыми рецидивами гепатита (см. раздел 4.4).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, как минимум возможно связанные с приемом компонентов препарата Эвиплера, согласно клиническим исследованиям и постмаркетинговому опыту применения, перечислены в таблице 2 ниже и систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости. В каждой группе частоты побочные эффекты представлены в порядке снижения серьезности. Категории частоты определены как: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ) редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1000$ ).

**Таблица 2. Табличное резюме нежелательных реакций на препарат Эвиплера на основании клинического исследования и постмаркетингового опыта применения препарата Эвиплера и его отдельных компонентов**

Частота	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>	
Часто:	нейтропения <sup>1</sup> , снижение количества лейкоцитов <sup>2</sup> , снижение концентрации гемоглобина <sup>2</sup> , снижение числа тромбоцитов <sup>2</sup>
Нечасто:	анемия <sup>1,4</sup>
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>	
Часто:	аллергические реакции <sup>1</sup>
Нечасто:	синдром восстановления иммунитета
<i>Нарушения метаболизма и питания:</i>	
Очень часто:	повышение концентрации общего холестерина (натошак) <sup>2</sup> , повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (натошак) <sup>2</sup> , гипофосфатемия <sup>3,5</sup>
Часто:	гипертриглицеридемия <sup>1,2</sup> , гипергликемия <sup>1</sup> , снижение аппетита <sup>2</sup>

Нечасто:	гипокалиеми <sup>3,5</sup>
Редко:	лактатацидоз <sup>3</sup>
<i>Психические нарушения:</i>	
Очень часто:	бессонница <sup>1,2</sup>
Часто:	депрессия <sup>2</sup> , подавленное настроение <sup>2</sup> , нарушения сна <sup>2</sup> , необычные сновидения <sup>1,2</sup>
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
Очень часто:	головная боль <sup>1,2,3</sup> , головокружение <sup>1,2,3</sup>
Часто:	сонливость <sup>2</sup>
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>	
Очень часто:	повышение активности панкреатической амилазы <sup>2</sup> , рвота <sup>1,2,3</sup> , диарея <sup>1,3</sup> , тошнота <sup>1,2,3</sup>
Часто:	повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы <sup>1</sup> , повышение активности липазы сыворотки <sup>1,2</sup> , боль в животе <sup>1,2,3</sup> , дискомфорт в животе <sup>2</sup> , вздутие живота <sup>3</sup> , диспепсия <sup>1</sup> , метеоризм <sup>3</sup> , сухость во рту <sup>2</sup>
Нечасто:	панкреатит <sup>3</sup>
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i>	
Очень часто:	повышение активности трансаминаз (АСТ и/или АЛТ) <sup>1,2,3</sup>
Часто:	повышение концентрации билирубина <sup>1,2</sup>
Редко:	гепатит <sup>3</sup> , стеатоз печени <sup>3</sup>
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>	
Очень часто:	сыпь <sup>1,2,3</sup>
Часто:	везикулобуллезная сыпь <sup>1</sup> , пустулезная сыпь <sup>1</sup> , крапивница <sup>1</sup> , изменение цвета кожи (усиление пигментации) <sup>1,4</sup> , макулопапулезная сыпь <sup>1</sup> , зуд <sup>1</sup>
Нечасто:	ангионевротический отек <sup>1,3,6</sup> , тяжелые кожные реакции с системными симптомами <sup>7</sup>
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</i>	
Очень часто:	повышение активности креатинкиназы <sup>1</sup>
Нечасто:	рабдомиолиз <sup>3,5</sup> , мышечная слабость <sup>3,5</sup>
Редко:	остеомаляция (проявляющаяся в виде костной боли и иногда способствующая развитию переломов) <sup>3,5,8</sup> , миопатия <sup>3,5</sup>
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i>	
Нечасто:	проксимальная почечная тубулопатия, включая синдром Фанкони <sup>3</sup> , повышение концентрации креатинина <sup>3</sup> , протеинурия <sup>3</sup>
Редко:	почечная недостаточность (острая и хроническая) <sup>3</sup> , острый канальцевый некроз <sup>3</sup> , нефрит (включая острый интерстициальный нефрит) <sup>3,8</sup> , нефрогенный несахарный диабет <sup>3</sup>
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения:</i>	
Очень часто:	астения <sup>1,3</sup>
Часто:	боль <sup>1</sup> , усталость <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Нежелательная реакция, определенная для эмтрицитабина;

<sup>2</sup> Нежелательная реакция, определенная для рилпивирин гидрохлорида;

<sup>3</sup> Нежелательная реакция, определенная для тенофовира дизопроксила;

- <sup>4</sup> Анемия наблюдалась часто и изменение цвета кожи (усиление пигментации) наблюдалось очень часто при применении эмтрицитабина у детей (см. раздел 4.8);
- <sup>5</sup> Данная нежелательная реакция может возникнуть как осложнение проксимальной почечной тубулопатии. В отсутствии данного состояния она не считается связанной с применением тенофовира дизопроксила.
- <sup>6</sup> Данная нежелательная реакция была редкой для тенофовира дизопроксила. Также при постмаркетинговом наблюдении она была идентифицирована как нежелательная реакция для эмтрицитабина, но не регистрировалась в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях применения эмтрицитабина у ВИЧ-инфицированных взрослых или детей. Категория частоты «нечасто» была присвоена исходя из статистических расчетов, основанных на общем количестве пациентов, принимавших эмтрицитабин в этих клинических исследованиях (n=1563).
- <sup>7</sup> Данная нежелательная реакция была выявлена при постмаркетинговом наблюдении препарата Эвиплера (фиксированная комбинация доз), но не регистрировалась в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях препарата Эвиплера. Частотная категория оценивалась на основании статистических расчетов, исходя из общего количества пациентов, подвергшихся воздействию препарата Эвиплера или всех его компонентов в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (n=1261). См. раздел 4.8.
- <sup>8</sup> Данная нежелательная реакция была выявлена при постмаркетинговом наблюдении тенофовира дизопроксила, но не регистрировалась в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и в программе расширенного доступа тенофовира дизопроксила. Частотная категория оценивалась на основании статистических расчетов, исходя из общего количества пациентов, подвергшихся воздействию тенофовира дизопроксила в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (n =7319).

### Отклонение от нормы лабораторных показателей

#### *Липиды*

Согласно объединенным данным недели 96 исследований фазы III, C209 и C215 у пациентов, ранее не получавших терапию, в группе рилпивирин среднее изменение общего холестерина (натошак) по сравнению с исходным было 5 мг/дл, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (натошак) 4 мг/дл, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (натошак) 1 мг/дл и триглицеридов (натошак) -7 мг/дл. На неделе 48 исследования фазы III GS-US-264-0106 у пациентов с подавленной вирусной нагрузкой, переведенных на препарат Эвиплера с режима, содержащего ритонавир и усиленный ингибитор протеазы, среднее изменение общего холестерина (натошак) по сравнению с исходным было -24 мг/дл, ЛПВП (натошак) -2 мг/дл, ЛПНП (натошак) -16 мг/дл, и триглицеридов (натошак) -64 мг/дл.

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Нарушение функции почек*

Поскольку препарат Эвиплера может вызывать повреждение почек, рекомендуется проводить мониторинг функции почек (см. разделы 4.4 и 4.8). Проксимальная почечная тубулопатия обычно разрешалась или улучшалась после отмены тенофовира дизопроксила. Однако у некоторых пациентов, несмотря на отмену тенофовира дизопроксила, отклонения в клиренсе креатинина в крови полностью не купировались. У пациентов с риском возникновения нарушения функции почек (например, у пациентов с исходными факторами риска со стороны почек, с ярко выраженной ВИЧ-инфекцией или у пациентов, одновременно принимающих нефротоксичные препараты) существует повышенный риск неполного восстановления функции почек после отмены тенофовира дизопроксила (см. раздел 4.4).

#### *Взаимодействие с диданозином*

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

#### *Метаболические параметры*

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

антиретровирусной терапии (см. раздел 4.4).

#### *Синдром восстановления иммунитета*

У пациентов с ВИЧ и тяжелой степенью иммунодефицита в момент начала комбинированной антиретровирусной терапии могут возникать воспалительные реакции на бессимптомно протекающие или остаточные оппортунистические инфекции. Также отмечались аутоиммунные нарушения (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит). Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии (см. раздел 4.4).

#### *Остеонекроз*

Случаи остеонекроза регистрировались особенно часто у пациентов с общепризнанными факторами риска, с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или при длительном воздействии комбинированной антиретровирусной терапии. Частота этой нежелательной реакции не известна (см. раздел 4.4).

#### *Тяжелые кожные реакции*

В пострегистрационном периоде отмечались тяжелые кожные реакции с системными проявлениями, включая сыпь, сопровождаемую лихорадкой, волдырями, конъюнктивитом, ангионевротическим отеком, повышением значений функциональных проб печени и/или эозинофилией (см. раздел 4.4).

#### Особые группы пациентов

##### *Пожилые пациенты*

Препарат Эвиплера не изучался у пациентов в возрасте старше 65 лет. Так как у пожилых пациентов часто отмечается снижение функции почек, следует соблюдать осторожность при назначении препарата Эвиплера таким пациентам (см. раздел 4.4).

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

В связи с тем, что тенофовира дизопроксил может вызывать токсическое поражение почек, для всех пациентов с нарушением функции почек и принимающих препарат Эвиплера рекомендуется тщательный мониторинг функции почек (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2).

##### *Ко-инфекция ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС*

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

##### *Обострение гепатита после отмены лечения*

У пациентов с ВИЧ, ко-инфицированных вирусом гепатита В, после отмены терапии возникали клинические и лабораторные признаки гепатита (см. раздел 4.4).

#### Дети

Профиль безопасности препарата Эвиплера при применении у детей в возрасте от 12 до 18 лет сопоставим с таковым у взрослых.

В исследованиях применения эмтрицитабина у детей, дополнительно к нежелательным явлениям, наблюдаемым у взрослых пациентов, часто наблюдалась анемия (9,5 %) и очень часто – гиперпигментация (31,8%) (см. раздел 4.8).

#### Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 800 550 9903

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### 4.9. Передозировка

При возникновении передозировки состояние пациента должно тщательно контролироваться на предмет выявления признаков токсичности (см. раздел 4.8). Также, при необходимости, должна проводиться стандартная поддерживающая терапия, включающая наблюдение за клиническим состоянием, контроль основных показателей состояния организма и данных ЭКГ (длина интервала QT).

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AR08

#### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

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

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

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

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

#### Противовирусная активность *in vitro*

Комбинация эмтрицитабина, рилпивирина и тенофовира проявляет синергичную

противовирусную активность в клеточной культуре. Противовирусная активность эмтрицитабина в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивалась на линии лимфобластоидных клеток, линии клеток MAGI-CCR5 и на мононуклеарных клетках периферической крови. Значения 50% эффективной концентрации (EC<sub>50</sub>) эмтрицитабина были в диапазоне от 0,0013 до 0,64 мкмоль.

Эмтрицитабин проявляет противовирусную активность в клеточной культуре в отношении подтипов А, В, С, D, E, F, и G ВИЧ-1 (диапазон значений EC<sub>50</sub> от 0,007 до 0,075 мкмоль), а также специфическую активность в отношении штаммов ВИЧ-2 (диапазон значений EC<sub>50</sub> от 0,007 до 1,5 мкмоль).

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

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

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

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

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

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

## Резистентность

### *Клеточная культура*

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

Мутация в кодоне K65R также может быть связана с резистентностью к абакавиру или диданозину и приводить к снижению чувствительности к этим препаратам, а также к

ламивудину, эмтрицитабину, и тенофовиру. Тенофовир не должен применяться у пациентов с K65R мутацией ВИЧ-1. ВИЧ-1 с мутациями в кодонах K65R, M184V и K65R+M184V остается полностью чувствительным к рилпивирину.

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

С учетом всех имеющихся *in vitro* и *in vivo* данных у взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, на активность препарата Эвиплера могут влиять следующие мутации: K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L и сочетание мутаций L100I+K103N (при их выявлении до начала лечения). Эти, связанные с резистентностью, мутации должны учитываться только при использовании препарата Эвиплера для лечения пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию.

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

Как и при использовании других антиретровирусных средств, на фоне приема препарата Эвиплера должно проводиться исследование генотипической резистентности.

*ВИЧ-1 инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию*

В анализе резистентности было использовано более широкое определение вирусологической неудачи, чем в первичном анализе эффективности. В объединенном 96-недельном анализе резистентности у пациентов, получавших рилпивирин в комбинации с эмтрицитабином и тенофовира дизопроксилем, более высокий риск вирусологической неудачи наблюдался у пациентов в группе рилпивирин в течение первых 48 недель этих исследований (11,5 % в группе рилпивирин и 4,2 % в группе эфавиренза), в то время как более низкая вероятность вирусологической неудачи, схожая в обеих группах терапии, наблюдалась с недели 48 по неделю 96 (15 пациентов, или 2,7 %, в группе рилпивирин и 14 пациентов, или 2,6%, в группе эфавиренза). Из этих вирусологических неудач 5/15 (рилпивирин) и 5/14 (эфавиренз) пациентов имели изначальную вирусную нагрузку  $\leq 100\ 000$  копий/мл.

В объединенном анализе данных резистентности, полученных в ходе 96 недель клинических исследований фазы III (C209 и C215) среди пациентов, получавших эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил + рилпивирин гидрохлорид, у 78 пациентов была установлена вирусологическая неудача терапии, при этом информация по наличию генотипической резистентности была доступна для 71 из 78 пациентов. В этом анализе были установлены мутации, которые ассоциировались с резистентностью к ННИОТ и чаще всего встречались у таких пациентов: V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y и F227C. Наиболее часто встречающиеся мутации были одинаковыми в анализе на 48-й и 96-й неделях. В исследованиях наличие таких мутаций как V90I и V189I в начале терапии не оказало влияние на эффективность лечения. Замена E138K наиболее часто возникала во время лечения рилпивирин, особенно в сочетании с заменой M184I. У 52% пациентов с вирусологической неудачей в группе рилпивирин совместно наблюдались мутации резистентности к НИОТ и ННИОТ. Мутации, связанные с резистентностью к НИОТ и выявленные во время терапии у 3 и более пациентов: K65R, K70E, M184V/I и K219E.

На 96-й неделе количество пациентов с заменой, связанной с резистентностью и/или с фенотипической резистентностью к рилпивирину оказалось меньше в группе рилпивирин с изначальной вирусной нагрузкой  $\leq 100\ 000$  копий /мл (7/288), по сравнению с пациентами с изначальной вирусной нагрузкой  $> 100\ 000$  копий/мл (30/262). Среди пациентов, у которых появилась резистентность к рилпивирину, 4 из 7 пациентов с изначальной вирусной



нагрузкой  $\leq 100\ 000$  копий/мл и 28 из 30 пациентов с изначальной вирусной нагрузкой  $> 100\ 000$  копий/мл имели перекрестную резистентность к другим ННИОТ.

Перекрестная резистентность

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

*Резистентность на клеточной культуре*

Эмтрицитабин

Резистентные к эмтрицитабину штаммы с замещением в кодоне M184V/I демонстрировали перекрестную резистентность к ламивудину, но оставались чувствительными к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину.

Штаммы вирусов с замещениями, обуславливающими снижение чувствительности к ставудину, и с мутациями резистентности к аналогам зидовудина-тимидина (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) или диданозина (L74V), оставались чувствительными к эмтрицитабину. ВИЧ-1, содержащие замещение K103N или другие замещения, связанные с резистентностью к рилпивирину и другим ННИОТ, оставались чувствительными к эмтрицитабину.

Рилпивирин

В группе из 67 рекомбинантных лабораторных штаммов ВИЧ-1 с мутацией резистентности к ННИОТ в одном кодоне RT, включая наиболее распространенные K103N и Y181C мутации, рилпивирин демонстрировал противовирусную активность в отношении 64 (96%) из этих штаммов. Мутациями резистентности в одном кодоне, связанными с потерей чувствительности к рилпивирину, были: K101P и Y181V/I. Замена K103N самостоятельно не приводила к снижению чувствительности к рилпивирину, однако, комбинация K103N и L100I приводила к 7-кратному снижению чувствительности к рилпивирину. В другом исследовании замена Y188L приводила к 9-кратному снижению чувствительности к рилпивирину в клинических изолятах и к 6-кратному у сайт-специфических мутантов.

Тенофовир

Мутации в кодонах K65R и K70E вызывают снижение чувствительности к абакавиру, диданозину, ламивудину, эмтрицитабину и тенофовиру, при сохранении чувствительности к зидовудину.

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

Вирусологический ответ на тенофовир не был снижен у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией и с мутацией M184V, связанной с резистентностью к абакавиру/эмтрицитабину/ламивудину.

Пациенты с мутациями K103N и Y181C, или с замещениями, связанными с резистентностью к рилпивирину и ННИОТ, были чувствительны к тенофовиру.

ВИЧ-1 инфицированные пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

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

**Таблица 3. Фенотипическая резистентность и перекрестная резистентность, согласно объединенному анализу данных клинических исследований C209 и C215 для пациентов, получавших рилпивирин гидрохлорид в комбинации с эмтрицитабином и тенофовира дизопроксиллом на неделе 96 (на основании анализа резистентности).**

	У пациентов с фенотипическими данными (n=66)	У пациентов с изначальной вирусной	У пациентов с изначальной вирусной
--	--	------------------------------------	------------------------------------

			нагрузкой	
			≤100 000 копий/мл (n=22)	>100 000 копий/мл (n=44)
Резистентность рилпивирину <sup>1</sup>	к	31/66	4/22	27/44
Перекрестная резистентность <sup>2</sup> к				
этравирину		28/31	3/4	25/27
эфавирензу		27/31	3/4	24/27
невирапину		13/31	1/4	12/27
Резистентность эмтрицитабину/ламивудину (M184I/V)	к	40/66	9/22	31/44
Резистентность тенофовиру (K65R)	к	2/66	0/22	2/44

<sup>1</sup> – Фенотипическая резистентность к рилпивирину (изменение > 3,7 раза по сравнению с контролем)

<sup>2</sup> – Фенотипическая резистентность (Antivirogram).

### Влияние на электрокардиограмму

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

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

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

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

Прием препарата Эвиплера вместе с легким приемом пищи (390 Ккал, 12 г жира) или со стандартным приемом пищи (540 Ккал, 21 г жира) вызывал увеличение концентрации рилпивирин и тенофовира в плазме. C<sub>max</sub> и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) рилпивирин увеличивались на 34 % и 9 % соответственно при применении с легким приемом пищи, и на 26 % и 16 % соответственно при применении со стандартным приемом пищи. C<sub>max</sub> и AUC тенофовира увеличивались на 12 % и 28 % соответственно при применении с легким приемом пищи, и на 32 % и 38 % соответственно при применении со стандартным приемом пищи. Концентрация эмтрицитабина не зависела от приема пищи.

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

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

Для оптимального уровня абсорбции препарат Эвиплера должен приниматься вместе с пищей (см. раздел 4.2).

#### Распределение

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

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

#### Биотрансформация

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

#### Элиминация

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

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

Тенофовир в основном экскретируется почками, как в результате фильтрации, так и с помощью системы активного канальцевого транспорта (транспортер органических анионов человека 1 [hOAT1]). Примерно 70–80% от принятой дозы экскретируется в неизменном виде с мочой после внутривенного применения. Наблюдаемый клиренс тенофовира составлял в среднем примерно 307 мл/мин. Почечный клиренс составлял примерно 210 мл/мин, что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что активная канальцевая секреция является важной частью процесса выведения тенофовира. После перорального приема период полувыведения тенофовира составляет в среднем от 12

до 18 часов.

### Особые группы пациентов

#### *Пожилые пациенты*

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

#### *Пол*

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

#### *Раса*

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

#### *Почечная недостаточность*

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

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

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

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

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

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

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

тенофовира в 2 – 4 раза и ухудшение функции почек. Фармакокинетика рилпивирин не изучалась у пациентов с нарушением функции почек. Экскреция рилпивирин почками незначительна. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой или терминальной стадии концентрация препарата в плазме может повышаться из-за вторичного изменения абсорбции, распределения и/или метаболизма вследствие нарушения функции почек. Поскольку рилпивирин имеет высокий уровень связывания с белками плазмы, маловероятно, что он будет в значительной степени выводиться из организма при гемодиализе или при перитонеальном диализе.

#### *Печеночная недостаточность*

Пациентам с нарушением функции печени средней степени не требуется коррекция дозы препарата Эвиплера, но его следует с осторожностью назначать этой группе пациентов. Препарат Эвиплера не изучался у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью). Поэтому его противопоказано применять у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

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

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

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

#### *Сопутствующая инфекция гепатита В и/или гепатита С*

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

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

#### *Беременность и послеродовой период*

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

У женщин, получавших рилпивирин по 25 мг 1 раз в сутки во втором триместре

беременности, средние индивидуальные значения  $C_{max}$ ,  $AUC_{24}$  и  $C_{min}$  общего рилпивирина были, соответственно, на 21%, 29% и 35% ниже, чем в послеродовом периоде; в третьем триместре беременности значения  $C_{max}$ ,  $AUC_{24}$  и  $C_{min}$  были, соответственно, на 20%, 31% и 42% ниже, чем в послеродовом периоде.

#### Дети

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

#### Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Повидон

Крахмал прежелатинизированный

Полисорбат 20

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

#### Оболочка таблетки:

Гипромеллоза

Краситель индигокармин (E132) лак алюминиевый

Лактозы моногидрат

Макрогол

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель солнечный закат желтый (E110) лак алюминиевый

Титана диоксид (E171)

Триацетин

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальном флаконе, для защиты от влаги. Хранить флакон плотно закрытым.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 30 таблеток во флаконы из полиэтилена высокой плотности, укупоренные полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми и контролем первого вскрытия. Флакон также содержит влагопоглотитель (силикагель в пакетиках или в пластиковых контейнерах) и вату.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку. Допускается наличие контроля первого вскрытия на пачке картонной.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ООО «Джонсон & Джонсон»  
Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.  
Тел.: +7 (495) 755 83 57  
Факс: +7 (495) 755 83 58  
Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*  
ООО «Джонсон & Джонсон»  
Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2  
Тел.: +7 (495) 755 83 57  
Факс: +7 (495) 755 83 58  
Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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