

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 002823 - 140115

**ИНСТРУКЦИЯ**

СОГЛАСОВАНО

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Эмтриаб®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Эмтриаб®

**Международное непатентованное название лекарственного препарата:**

Эмтрицитабин

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

**Описание**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой овальные, двояковыпуклые белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе таблетка белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

**Состав**

**Действующее вещество:**

Эмтрицитабин 200 мг

**Вспомогательные вещества:**

**Ядро:** крахмал прежелатинизированный – 12,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил марка А-300) – 2,0 мг, кроскармеллоза натрия – 12,0 мг, лактоза – 118,0 мг, магния стеарат – 4,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 40,0 мг.

**Пленочная оболочка:** гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) – 8,7 мг, коповидон 0,3 мг, макрогол 6000 – 1,74 мг, тальк – 0,3 мг, титана диоксид – 0,96 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное [ВИЧ] средство.

**Код АТХ:** J05AF09

**Фармакологическое действие**

**Фармакодинамика**

Синтетический нуклеозидный аналог цитидина. Механизм действия связан с подавлением активности обратной транскриптазы ВИЧ-1. Эмтрицитабин внутри клетки фосфорилируется до активного метаболита - эмтрицитабин-5'-трифосфата. Эмтрицитабин-5'-трифосфат ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 по конкурентному механизму, результатом чего является прерывание синтеза цепи ДНК.

Эмтрицитабин 5'-трифосфат является слабым ингибитором ДНК-полимераз  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  млекопитающих и митохондриальной ДНК-полимеразы  $\gamma$ .

#### *Противовирусная активность*

Противовирусная активность эмтрицитабина в отношении лабораторных и клинических изолятов штаммов ВИЧ-1 оценивалась на линиях лимфобластоидных клеток (клеточная линия MAGI-CCR5) и моноклеарных клеток периферической крови. Концентрация эмтрицитабина  $EC_{50}$  ( $EC_{50}$  - концентрация препарата, необходимая для подавления 50% вирусов), находилась в диапазоне от 0,0013 до 0,64 мкмоль.

В культуре клеток эмтрицитабин проявил противовирусную активность в отношении ВИЧ-1 подтипов А, В, С, D, E, F, G ( $EC_{50}$  составила 0,007-0,075 мкмоль), а также угнетающее действие на некоторые штаммы ВИЧ-2 ( $EC_{50}$  составила 0,007-1,5 мкмоль).

#### *Резистентность*

Резистентность к эмтрицитабину наблюдалась *in vitro* у некоторых ВИЧ-1 инфицированных пациентов вследствие замещения в кодонах M184V или M184I обратной транскриптазы. Других механизмов развития резистентности к эмтрицитабину выявлено не было.

#### *Перекрестная резистентность*

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. Штаммы ВИЧ-1, содержащие замещение K103N или другие замещения, связанные с резистентностью к рилпивирину и другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, оставались чувствительными к эмтрицитабину.

#### **Фармакокинетика**

При приеме внутрь эмтрицитабин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пища не оказывает значимого влияния на биодоступность эмтрицитабина. При многократном пероральном приеме в дозе 200 мг/сут максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) эмтрицитабина в плазме крови составляет  $1,8 \pm 0,7$  мкг/мл, а площадь под кривой «концентрация-время» в интервале наблюдения от 0 до 24 ч ( $AUC_{0-24}$ ) –  $10,0 \pm 3,1$  мкг\*час/мл. Время достижения максимальной концентрации в крови ( $T_{Cmax}$ ) – 1-2 ч. Средние значения минимальных концентраций эмтрицитабина в плазме спустя 24 часа после приема в равновесном состоянии составляют или превышают среднее значение

IC<sub>90</sub> - концентрации, необходимой для подавления репликации 90% вирусов *in vitro*. При многократном приеме в диапазоне доз от 25 до 200 мг фармакокинетические параметры эмтрицитабина находятся в пропорциональной зависимости от доз.

Связь эмтрицитабина с белками плазмы *in vitro* составляет менее 4% и не зависит от концентрации в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл. Данные исследований *in vitro* указывают на то, что эмтрицитабин не оказывает ингибирующего влияния на изоферменты цитохрома P450 человека. Эмтрицитабин в основном выводится почками (приблизительно 86%) и через кишечник (приблизительно 14%). 13% от введенной дозы эмтрицитабина были обнаружены в моче в виде трех предполагаемых метаболитов. Системный клиренс эмтрицитабина в среднем равен 307 мл/мин.

Метаболиты эмтрицитабина включают 3'-сульфоксид диастереомеры (примерно 9% от дозы) и их конъюгат с глюкуроновой кислотой в форме 2-O-глюкуронида (примерно 4% от дозы). После однократного перорального приема период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) эмтрицитабина составляет примерно 10 часов. При последующем дозировании в курсовом режиме значение внутриклеточного T<sub>1/2</sub> эмтрицитабин-5'-трифосфата (активного метаболита эмтрицитабина) в мононуклеарных клетках периферической крови составляет 39 часов.

Эмтрицитабин выводится путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

#### **Особые группы пациентов**

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

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 80 мл/мин) фармакокинетика эмтрицитабина изменяется. Системное воздействие эмтрицитабина (среднее значение ± стандартное отклонение) увеличилось с 11,8 ± 2,9 мкг\*ч/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 19,9 ± 1,1 мкг\*ч/мл, 25,0 ± 5,7 мкг\*ч/мл и 34,0 ± 2,1 мкг\*ч/мл у пациентов с КК 50-80 мл/мин, 30-49 мл/мин и < 30 мл/мин соответственно.

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

У пациентов с печеночной недостаточностью фармакокинетика эмтрицитабина не изучена.

##### **Пол и раса**

У взрослых мужчин и женщин и у различных рас существенных различий в фармакокинетических параметрах не отмечается.

##### **Дети**

В целом, фармакокинетика эмтрицитабина у детей сходна с таковой у взрослых. При приеме эмтрицитабина в дозе 6 мг/кг в сутки средние показатели AUC<sub>0-24</sub> у детей сопоставимы с таковыми у взрослых при приеме препарата в дозе 200 мг один раз в день.

#### *Пожилые пациенты*

Данные по фармакокинетике эмтрицитабина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

#### **Показания к применению**

Лечение ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к эмтрицитабину и другим компонентам препарата.

Дети младше 3 лет и с массой тела менее 33 кг (для данной лекарственной формы).

Период лактации.

Одновременное применение с комбинированными препаратами, содержащими эмтрицитабин, а также с ламивудином, залцитабином.

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как препарат содержит лактозу.

#### **С осторожностью**

Почечная недостаточность, пожилой возраст, беременность, заболевания печени, одновременное применение с препаратами, выведение которых осуществляется путем активной канальцевой секреции.

#### **Применение при беременности и в период лактации.**

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Эмтрицитабин следует применять беременным женщинам только при крайней необходимости, в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Было показано, что эмтрицитабин экскретируется с грудным молоком. Специалисты не рекомендуют ВИЧ-инфицированным пациенткам грудное вскармливание, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции ребенку. Поскольку эмтрицитабин и ВИЧ-инфекция проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

#### **Способ применения и дозы**

Внутри в составе комбинированной терапии, независимо от приема пищи.

Взрослым (в возрасте 18 лет и старше) эмтрицитабин назначается по 200 мг один раз в сутки.

Детям в возрасте младше 18 лет и с массой тела более 33 кг: 200 мг один раз в сутки.

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

опоздание в приеме препарата составило более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует; следующая доза эмтрицитабина принимается в обычное время.

Если у больного возникла рвота в течение 1 часа после приема препарата, должна быть принята еще одна доза эмтрицитабина. Если у больного возникла рвота более чем через 1 час после приема препарата, нет необходимости в приеме дополнительной дозы эмтрицитабина до времени получения следующей плановой дозы препарата.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

При почечной недостаточности рекомендуется следующий режим дозирования эмтрицитабина: при клиренсе креатинина  $\geq 50$  мл/мин – по 200 мг каждые 24 часа; при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин по 200 мг каждые 48 часов; при клиренсе креатинина 15-29 мл/мин по 200 мг каждые 72 часа. При клиренсе креатинина  $<15$  мл/мин или пациентам, находящимся на гемодиализе, эмтрицитабин назначается по 200 мг каждые 96 часов. Если прием препарата приходится на день диализа, эмтрицитабин принимают после проведения сеанса гемодиализа или диализ проводят, по крайней мере, через 12 часов после приема последней дозы эмтрицитабина.

У детей с нарушениями функции почек рекомендуется такая же схема коррекции режима дозирования препарата в зависимости от значения клиренса креатинина, как у взрослых.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени применение эмтрицитабина не изучено.

Препарат должен применяться с осторожностью у данной категории пациентов.

#### *Пожилые пациенты*

Применение эмтрицитабина не изучалось у пациентов старше 65 лет. Препарат у данной категории больных следует применять с осторожностью из-за возможного снижения выделительной функции почек.

#### **Побочное действие**

*Со стороны системы крови и органов кроветворения:* часто – нейтропения; нечасто – анемия.

*Со стороны иммунной системы:* часто – аллергические реакции.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто – диарея, тошнота; часто – повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности липазы сыворотки, рвота, боль в животе, диспепсия.

*Со стороны нервной системы:* очень часто – головная боль, часто – головокружение.

Нарушения психики: часто – бессонница, патологические сновидения.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* часто – повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке, гипербилирубинемия.

*Со стороны кожных покровов:* часто – везикулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, сыпь, зуд, крапивница; изменение цвета кожи (усиление пигментации); нечасто – ангионевротический отек.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто – повышение активности креатинкиназы.

*Прочие:* боль, астения.

Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциировалась с такими метаболическими нарушениями, как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия и гиперлактатемия; перераспределением/накоплением подкожно-жировой клетчатки (липодистрофией).

У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших аналоги нуклеозидов, описаны случаи лактоацидоза, который обычно сопровождался выраженной гепатомегалией и жировой дистрофией печени. Частота развития зависит от множества факторов, в т.ч. от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

Сообщалось о случаях остеонекроза у пациентов с такими факторами риска, как поздние стадии ВИЧ-инфекции или длительная комбинированная антиретровирусная терапия.

У пациентов, принимающих эмтрицитабин или другие антиретровирусные препараты, возможно развитие оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции.

#### *Дети*

В клинических исследованиях побочные эффекты препарата у детей и взрослых больных были схожими. Чаще всего отмечалось развитие гиперпигментации. Дополнительной нежелательной реакцией, выявленной в клинических исследованиях у детей, была анемия.

#### **Передозировка**

В случае передозировки, пациент должен быть обследован для выявления возможных признаков интоксикации. В случае необходимости применяется стандартная поддерживающая терапия.

Для выведения эмтрицитабина возможно применение гемодиализа, 3-часовая процедура гемодиализа приводит к удалению приблизительно 30% принятой дозы препарата.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Вероятность фармакокинетического взаимодействия с препаратами, подвергающихся метаболизму с участием изоферментов CYP450, невысока, поскольку эмтрицитабин не



является ингибитором данных изоферментов.

Эмтрицитабин выводится преимущественно почками. Одновременное применение эмтрицитабина с препаратами, которые ослабляют функцию почек или конкурируют за активную канальцевую секрецию, может привести к повышению концентрации в сыворотке крови эмтрицитабина и/или других препаратов, которые выводятся почками.

При назначении эмтрицитабина в комбинации с зидовудином, индинавиром, ставудином, фамцикловиrom и тенофовира дизопроксил фумаратом не выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий указанных препаратов и эмтрицитабина.

#### **Особые указания**

Эмтрицитабин не следует назначать одновременно с комбинированными препаратами, содержащими в составе эмтрицитабин, а также с препаратами, которые содержат ламивудин (из-за его сходства с эмтрицитабином).

Пациентов следует предупредить о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе эмтрицитабином, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

#### *Оппортунистические инфекции*

У пациентов, получающих эмтрицитабин или другие антиретровирусные препараты, могут развиваться оппортунистические инфекции или другие осложнения, поэтому они должны находиться под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина  $< 50$  мл/мин) или терминальной стадией хронической почечной недостаточности, требующей диализа, рекомендуется коррекция режима дозирования эмтрицитабина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Нарушение функции печени*

Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Но поскольку эмтрицитабин незначительно метаболизируется в печени, не ожидается значимого влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику препарата.

#### *Лактоацидоз/выраженная гепатомегалия с жировой дистрофией печени*

У ВИЧ-инфицированных пациентов (преимущественно у женщин), принимавших аналоги нуклеозидов в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, описаны случаи лактоацидоза, который обычно сопровождался выраженной

гепатомегалией и жировой дистрофией печени, в том числе, с летальным исходом. К симптомам, которые могут указывать на развитие лактоацидоза, относятся: общая слабость, потеря аппетита, внезапная необъяснимая потеря веса, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы (одышка), появление неврологических симптомов (включая двигательные расстройства). Лактоацидоз приводит к высокой смертности при отсутствии неотложного лечения и может быть связан с панкреатитом, печеночной или почечной недостаточностью. Лактоацидоз, как правило, проявляется спустя несколько месяцев терапии. Пациенты с сочетанным гепатитом С, получающие терапию интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять особую группу риска. Такие пациенты требуют тщательного наблюдения.

Лечение эмтрицитабином всегда требует соблюдения осторожности, и особенно, при наличии у пациента факторов риска развития заболевания печени. В случае появления клинических или лабораторных признаков лактоацидоза или нарушения функции печени (включая гепатомегалию и жировую дистрофию печени даже в отсутствии выраженного повышения уровня печеночных трансаминаз) прием эмтрицитабина следует прекратить.

#### *Перераспределение/ накопление подкожно-жировой клетчатки*

У некоторых пациентов комбинированная антиретровирусная терапия может сопровождаться перераспределением/накоплением подкожно-жировой клетчатки, в т.ч. уменьшением количества периферической жировой клетчатки и увеличением висцерального жира, похуданием конечностей и лица, увеличением молочных желез и отложением жира по задней поверхности шеи и спины («горб буйвола»), а также повышением концентрации липидов в сыворотке и уровня глюкозы в крови. Хотя одну или несколько из перечисленных выше нежелательных реакций, связанных с общим синдромом, который часто называют липодистрофией, могут вызывать все препараты из классов ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, накопленные данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти нежелательные реакции.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию; например, стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно синергичную роль, в развитии данного осложнения. Отдаленные последствия указанных нежелательных реакций в настоящее время не установлены. Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани. Следует также измерять концентрации липидов в сыворотке и концентрацию глюкозы в крови. Нарушения



липидного обмена необходимо корректировать, руководствуясь их клиническими проявлениями.

#### *Синдром восстановления иммунитета*

У пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, в том числе с использованием эмтрицитабина, наблюдалось развитие синдрома восстановления иммунитета. На фоне восстановления иммунной функции возможно обострение бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций (в том числе вызванных *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus*), что может потребовать дополнительного обследования и лечения. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

*Остеонекроз.* Несмотря на то, что этиология остеонекроза считается многофакторной (включая использование глюкокортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), зарегистрированы случаи остеонекроза в частности у пациентов с распространенной ВИЧ-инфекцией и/или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Следует рекомендовать пациентам обратиться к врачу при возникновении боли в суставах, скованности в суставах или затруднении движения.

#### *Митохондриальная дисфункция*

В условиях *in vitro* и *in vivo* выявлена способность нуклеотидных и нуклеозидных аналогов вызывать повреждение митохондрий различной степени. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-негативных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов. Основными проявлениями митохондриальной дисфункции являются 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). Все дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию нуклеозидов или аналогов нуклеозидов, даже ВИЧ-негативные новорожденные, в случае проявления соответствующих признаков или симптомов должны находиться под тщательным клинико-лабораторным наблюдением и пройти тщательное обследование на предмет возможного наличия митохондриальных нарушений.

*Пациенты, инфицированные одновременно ВИЧ и вирусом гепатита В или С*

Риск гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В или С выше, чем при наличии только ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты с хроническим гепатитом В или С, которые одновременно принимают антиретровирусные препараты, находятся в группе повышенного риска неблагоприятного влияния на печень с возможным летальным исходом. За такими пациентами должно вестись тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное.

Отмена терапии эмтрицитабином может спровоцировать тяжелое обострение гепатита у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ). Поэтому перед началом антиретровирусной терапии рекомендуется обследовать пациентов на вирусный гепатит В. У пациентов, инфицированных ВИЧ-1 и ВГВ, необходимо тщательно контролировать функции печени, по крайней мере, в течение нескольких месяцев после отмены эмтрицитабина. В ряде случаев может потребоваться возобновление терапии вирусного гепатита. У больных с тяжелым заболеванием печени (циррозом) не рекомендуется прекращать лечение, поскольку возникающее после отмены терапии обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.**

Не проводилось специального изучения влияния эмтрицитабина на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Тем не менее, при оценке способности пациента управлять автомобилем и движущимися механизмами следует принимать во внимание его общее состояние, а также характер нежелательных реакций эмтрицитабина. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

#### ***Первичная упаковка лекарственного препарата.***

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

По 30, 60, 90 или 120 таблеток помещают в банку полимерную и крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеющиеся.

#### ***Вторичная упаковка лекарственного препарата.***

По 3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую

упаковку.

По 1 банке вместе с инструкций по применению помещают в пачку из картона. Пачки помещают в групповую упаковку - короб из гофрированного картона.

**Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

Отпускается по рецепту врача.

**Производитель**

ОАО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: Россия, 664007, г. Иркутск,

Красногвардейская д.23, оф. 3.

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

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

ОАО "Фармасинтез", г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184,

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

Генеральный директор  
ОАО «Фармасинтез»



А.В. Кейко  
2014 г.