

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Эмтрицитабин-ТЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эмтрицитабин-ТЛ

Международное непатентованное наименование: эмтрицитабин

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

действующее вещество: эмтрицитабин – 200,00 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон К-25, кросповидон, магния стеарат

капсула твердая желатиновая № 0: корпус: титана диоксид, желатин; крышка: титана диоксид, желатин

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом и крышкой белого цвета. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

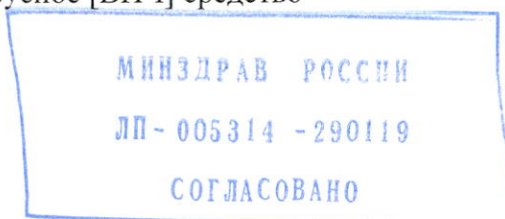
Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ: J05AF09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эмтрицитабин – это синтетический нуклеозид, аналог цитидина, фосфорилируется клеточными ферментами до активного метаболита – эмтрицитабин-5'-трифосфата. Эмтрицитабин-5'-трифосфат ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ-1, конкурируя с натуральным субстратом дезокситидин-5'-трифосфатом через включения в образующуюся вирусную ДНК, что приводит к прерыванию синтеза цепи ДНК. Эмтрицитабин-5'-трифосфат является слабым ингибитором α -, β -, ϵ -полимераз ДНК и митохондриальной γ -полимеразы ДНК.



Противовирусная активность

Противовирусная активность эмтрицитабина относительно лабораторных и донорских штаммов ВИЧ-1 оценивалась на колониях клеток-лимфобластоидов (клеточная линия MAGI-CCR5) и мононуклеарных клеток периферической крови. Концентрация препарата, необходимая для подавления 50 % вирусов (EC_{50}), находилась в пределах от 0,0013 до 0,64 мкмоль (0,0003–0,158 мг/мл).

Эмтрицитабин проявил противовирусную активность в культуре клеток относительно подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F и G (EC_{50} составила 0,007–0,075 мкмоль) и показал выборочное угнетающее действие на некоторые штаммы ВИЧ-2 (EC_{50} составила 0,007–1,5 мкмоль).

В исследованиях комбинаций препаратов эмтрицитабина с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавир, ламивудин, ставудин, залцитабин, зидовудин), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (делабирдин, эфавиренз, невирапин) и ингибиторами протеазы (ампренавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир) наблюдался дополнительный синергический эффект.

Противовирусная активность эмтрицитабина *in vivo* изучалась в двух клинических исследованиях, в которых пациенты получали монотерапию эмтрицитабином в дозе 25–400 мг в сутки в течение 10–14 дней. Наблюдался дозозависимый противовирусный эффект со средним снижением РНК ВИЧ-1 на 1,3 \log_{10} в дозе 25 мг 1 раз в сутки и на 1,7 \log_{10} и 1,9 \log_{10} в дозе 200 мг 1 или 2 раза в сутки.

Резистентность

Из культуры клеток и *in vivo* были выделены эмтрицитабин-резистентные штаммы ВИЧ. Генотипический анализ этих штаммов показал, что снижение чувствительности к эмтрицитабину было связано с мутацией гена обратной транскриптазы ВИЧ в кодоне 184, что, в свою очередь, привело к замещению аминокислоты метионина на валин или изолейцин (M184V/I).

Эмтрицитабин-устойчивые штаммы ВИЧ были обнаружены у некоторых пациентов, принимавших эмтрицитабин в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. В клиническом исследовании вирусные штаммы у 37,5 % ранее не леченных пациентов с вирусологической неудачей обладали сниженной чувствительностью к эмтрицитабину. Генотипический анализ этих штаммов показал, что снижение чувствительности к эмтрицитабину было связано с мутацией M184V/I в гене обратной транскриптазы ВИЧ.

Анализ на резистентность выделенных штаммов ВИЧ-1 проводился у всех пациентов с подтвержденной концентрацией РНК ВИЧ-1 >400 копий/мл на 48-й, 96-й или 144-й

неделе, участвовавших в клиническом исследовании и получавших эмтрицитабин, тенофовир и эфавиренз либо зидовудин/ламивудин и эфавиренз. Наиболее часто наблюдались мутации резистентности к эфавирензу, количество которых было схожим между группами лечения. Мутация аминокислотной замены M184V, ассоциированная с резистентностью к эмтрицитабину и ламивудину, наблюдалась у некоторых пациентов, получавших эмтрицитабин и тенофовир и ламивудин/зидовудин. На основе стандартного генотипического анализа на протяжении 144-недельного исследования ни у одного из пациентов не выявлено мутации ВИЧ-1 K65R.

Перекрестная резистентность

Выявлена перекрестная резистентность к определенным нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Эмтрицитабин-резистентные штаммы (M184V/I) были перекрестно резистентны к ламивудину и залцитабину, но сохранили чувствительность культур клеток к диданозину, ставудину, тенофовиру, зидовудину и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (делапирдину, эфавирензу и невирапину). Штаммы ВИЧ-1, которые имели мутацию K65R, вызванную *in vivo* абакавиром, диданозином, тенофовиром и залцитабином, проявляли сниженную чувствительность к ингибирующему действию эмтрицитабина. Вирусы с мутациями, приводящими к снижению чувствительности к ставудину и зидовудину (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) или диданозину (L74V), сохраняли чувствительность к эмтрицитабину. Штаммы ВИЧ-1 с мутацией K103N, связанной с резистентностью к рилпивирину и другим ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, были чувствительны к эмтрицитабину.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства эмтрицитабина оценивались у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных лиц. Показатели фармакокинетики были схожими в данных популяциях.

Абсорбция и биодоступность

После перорального введения эмтрицитабин быстро всасывается, достигая пика концентрации через 1–2 ч. После многократного перорального приема 200 мг эмтрицитабина 20 ВИЧ-инфицированными пациентами устойчивая максимальная плазменная концентрация (C_{max}) эмтрицитабина составила $1,8 \pm 0,7$ мкг/мл, а площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) – $10,0 \pm 3,1$ мкг·ч/мл. Средняя устойчивая концентрация в плазме через 24 ч после приема была равна 0,09 мкг/мл. При пероральном применении эмтрицитабина в виде капсул натошак абсолютная биодоступность составляет 93 %. После многократного введения эмтрицитабина в диапазоне доз 25–

200 мг фармакокинетические показатели увеличивались пропорционально возрастанию дозы.

Влияние пищи на всасывание

Капсулы эмтрицитабина можно принимать независимо от приема пищи. При совместном приеме капсул эмтрицитабина с жирной пищей системная экспозиция эмтрицитабина (AUC) не изменялась, в то время как C_{\max} уменьшалась на 29 %.

Распределение

Связывание эмтрицитабина с белками плазмы человека *in vitro* составляет менее 4 % и не зависит от концентрации, которая превышает пределы 0,02–200 мкг/мл. Среднее отношение концентрации препарата в плазме и крови составляет примерно 1,0. Среднее отношение концентрации препарата в семенной жидкости и плазме составляет примерно 4,0.

Кажущийся объем распределения после внутривенного введения эмтрицитабина составил $1,4 \pm 0,3$ л/кг, что свидетельствует о распространении препарата по всему организму через внутри- и внеклеточные жидкости.

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* было показано, что эмтрицитабин не ингибирует изоферменты системы CYP450. После введения радиоактивно меченного ^{14}C -эмтрицитабина примерно 86 % его выделяется почками и примерно 14 % – кишечником. 13 % введенной дозы было обнаружено в моче в виде предполагаемых метаболитов. Биотрансформация эмтрицитабина включает окисление тиоловой группы с образованием 3-сульфоксид-диастереомеров (примерно 9 % дозы) и конъюгацию с глюкуроновой кислотой с образованием 2-О-глюкуронида (примерно 4 % дозы). Другие метаболиты не были идентифицированы.

Выведение

Эмтрицитабин в основном выводится почками (приблизительно 86 %) и через кишечник (приблизительно 14 %), 13 % от введенной дозы эмтрицитабина были обнаружены в моче в виде 3 предполагаемых метаболитов.

Почечный клиренс эмтрицитабина превышал клиренс креатинина (КК), что свидетельствует о комбинированной элиминации эмтрицитабина путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Возможны конкурентные взаимоотношения за почечный клиренс с другими соединениями, которые также выводятся почками.

Общая скорость выведения эмтрицитабина составляет 307 мл/мин. После однократного перорального приема период полувыведения ($T_{1/2}$) эмтрицитабина составляет примерно

10 ч. При последующем приеме в курсовом режиме значение внутриклеточного Т_{1/2} эмтрицитабин-5'-трифосфата (активного метаболита эмтрицитабина) в мононуклеарных клетках периферической крови составляет 39 ч.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пол

Фармакокинетические показатели эмтрицитабина были одинаковыми у мужчин и женщин.

Раса

При использовании эмтрицитабина не было зарегистрировано фармакокинетических различий среди представителей разных расовых групп.

Пожилрой возраст

Недостаточно данных, чтобы адекватно оценить особенности фармакокинетики у пожилых пациентов.

Заболевания печени

Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов с печеночной недостаточностью, не инфицированных вирусом гепатита В, не изучалась. Фармакокинетические параметры эмтрицитабина у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В сходны с параметрами, определяемыми у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов.

Детский возраст

Фармакокинетика эмтрицитабина у детей (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет) сопоставима с таковой у взрослых. На основе показателей АUC было установлено, что применение эмтрицитабина у детей в дозе 6 мг/кг (максимально 200 мг в капсулах) обеспечивает плазменные концентрации, схожие с таковыми у взрослых пациентов, принимающих препарат в рекомендуемой дозе 200 мг. В ходе изучения фармакокинетических параметров эмтрицитабина у новорожденных первых 3 месяцев жизни (с 1 недели жизни до 3 месяцев), чьи матери были ВИЧ-инфицированными, получавших эмтрицитабин в дозе 3 мг/кг/сут, плазменные концентрации (АUC) были подобны наблюдаемым у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей старше 4 месяцев при применении препарата в дозе 6 мг/кг.

Заболевания почек

У пациентов с нарушением функции почек (КК <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, 25,0±5,7 и 34,0±2,1 мкг·ч/мл у пациентов с КК 50–80, 30–49 и <30 мл/мин соответственно.

Влияние заболевания почек на фармакокинетику эмтрицитабина у детей не изучено.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-1-инфекции у взрослых и детей (в составе комбинированной антиретровирусной терапии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эмтрицитабину и другим компонентам препарата.
- Период грудного вскармливания.
- Одновременное применение с комбинированными препаратами, содержащими эмтрицитабин, а также с ламивудином, залцитабином.
- Пациенты с массой тела менее 33 кг (для данной лекарственной формы).

С осторожностью

- Пожилой возраст (старше 65 лет).
- Почечная недостаточность (КК <50 мл/мин).
- Беременность.
- Заболевания печени.
- Одновременное применение с препаратами, выведение которых осуществляется путем активной канальцевой секреции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Влияние эмтрицитабина на развитие врожденных мальформаций или фетальной/неонатальной токсичности изучено недостаточно. Применение эмтрицитабина во время беременности рекомендуется только при крайней необходимости, в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Период лактации

Было показано, что эмтрицитабин экскретируется с грудным молоком. ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуют кормить грудью с целью предупреждения риска постнатальной передачи ВИЧ. Поскольку эмтрицитабин и ВИЧ-инфекция проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

Фертильность

Исследования на животных не показали влияния эмтрицитабина на фертильную функцию.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые (в возрасте 18 лет и старше): рекомендованная доза – 1 капсула 200 мг внутрь 1 раз в сутки.

Пациенты с массой тела более 33 кг, которые могут проглотить целую капсулу: рекомендованная доза – 1 капсула 200 мг внутрь 1 раз в сутки.

В случаях, когда опоздание в приеме препарата составило менее 12 ч, пропущенную дозу следует принять как можно скорее и возобновить обычный режим дозирования препарата.

Если опоздание в приеме эмтрицитабина составило более 12 ч, то пропущенную дозу принимать не следует, необходимо принять следующую дозу и возобновить график приема препарата.

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

Антиретровирусная терапия показана, как правило, в течение всей жизни. Длительность терапии препаратом Эмтрицитабин-ТЛ определяется индивидуально лечащим врачом.

Коррекция режима дозирования

Пациенты с почечной недостаточностью

При применении эмтрицитабина у пациентов с почечной недостаточностью наблюдается значительное увеличение воздействия препарата. У пациентов с КК <50 мл/мин рекомендуется увеличивать интервал введения препарата, используя рекомендации, изложенные в таблице 1.

Таблица 1

**Коррекция режима дозирования эмтрицитабина
у пациентов с почечной недостаточностью**

	КК, мл/мин			
	>50	30–49	15–29	<15 или гемодиализ*
Капсулы 200 мг	200 мг каждые 24 ч	200 мг каждые 48 ч	200 мг каждые 72 ч	200 мг каждые 96 ч

* Если прием препарата приходится на день диализа, эмтрицитабин принимают после проведения сеанса гемодиализа или диализ проводят по крайней мере через 12 ч после приема препарата.

Безопасность и эффективность данных рекомендаций по коррекции интервалов между приемами препарата у пациентов с почечной недостаточностью не были клинически

оценены. У этих пациентов следует проводить постоянный контроль функции почек. У детей с почечной недостаточностью коррекция интервала приема капсул эмтрицитабина должна проводиться по тем же принципам, что и у взрослых.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени применение эмтрицитабина не изучено. У пациентов данной группы препарат должен применяться с осторожностью.

Пациенты с коинфекцией ВИЧ и гепатитом В при прекращении лечения препаратом должны находиться под тщательным наблюдением на предмет обострения гепатита.

Пожилые пациенты

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

Побочное действие

Краткое описание профиля безопасности

В клинических исследованиях у ВИЧ-инфицированных взрослых наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями при применении эмтрицитабина были диарея (14,0 %), головная боль (10,2 %), повышение уровня креатинкиназы (10,2 %) и тошнота (10,0 %). Профиль нежелательных реакций у ВИЧ-инфицированных детей был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. При этом у них более часто регистрировались такие нежелательные реакции, как анемия (9,5 %) и изменение цвета кожи (усиление пигментации) (31,8 %).

У пациентов с ВИЧ-инфекцией комбинированная антиретровирусная терапия сопровождалась перераспределением жировой ткани в организме (липодистрофия) (см. раздел «Особые указания»).

Также сообщалось об обострении гепатита у пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В при отмене терапии эмтрицитабином (см. раздел «Особые указания»). Анализ нежелательных реакций осуществлен на основании данных 3 клинических исследований применения эмтрицитабина у взрослых (n=1479) и 3 клинических исследований у детей (n=169). Взрослые участники применяли эмтрицитабин в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Нежелательные реакции, потенциально связанные с лечением эмтрицитабином, систематизированы относительно каждой из систем органов с использованием следующей классификации частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Классы систем органов и частота	Нежелательные реакции
<i>Со стороны системы крови и органов кроветворения</i>	
Часто	Нейтропения
Нечасто	Анемия ¹
<i>Со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Аллергические реакции
<i>Со стороны обмена веществ и питания</i>	
Часто	Гипертриглицеридемия, гипергликемия
<i>Со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль
Часто	Головокружение
<i>Со стороны пищеварительной системы</i>	
Очень часто	Диарея, тошнота
Часто	Повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности сывороточной липазы; рвота, боль в животе, диспепсия
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке, гипербилирубинемия
<i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Везикулобуллезная, пустулезная, макулопапулезная сыпь, кожный зуд, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации) ^{1, 2}
Нечасто	Ангioneвротический отек ³
<i>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Повышение активности креатинкиназы
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Часто	Боль, астения

¹ Анемия (часто) и изменение цвета кожи (усиление пигментации) (очень часто) регистрировались при применении эмтрицитабина у детей.

² Для получения дополнительной информации обратитесь к представленному описанию в данном разделе.

³ Нежелательная реакция была установлена во время пострегистрационного исследования, но не наблюдалась во время рандомизированных контролируемых клинических исследований применения эмтрицитабина у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей. Категория частоты была

установлена по статистическим расчетам на основе общего количества пациентов, принимавших эмтрицитабин в рамках рандомизированных контролируемых исследований (n=1563).

Отдельные нежелательные реакции

Изменение цвета кожи (усиление пигментации)

Изменение цвета кожи, проявляющееся в виде гиперпигментации ладоней и/или свода стопы (подошв), в целом протекает легко и бессимптомно, клиническая значимость минимальна. Механизм развития неизвестен.

Липиды, липодистрофия и метаболические нарушения

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия (см. раздел «Особые указания»). Комбинированная антиретровирусная терапия сопровождалась перераспределением жировой ткани в организме ВИЧ-инфицированных пациентов (липидистрофия), включая уменьшение выраженности подкожной жировой клетчатки на конечностях и лице, увеличение объема внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофию молочных желез и накопление жира в дорсоцервикальной области («горб буйвола») (см. раздел «Особые указания»).

Синдром восстановления иммунитета

Начало комбинированной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита может спровоцировать развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомной или остаточной оппортунистической инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса), однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения (см. раздел «Особые указания»).

Остеонекроз

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

Дети

Оценка нежелательных реакций у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 4 месяцев до 18 лет, получавших лечение эмтрицитабином в составе комбинированной антиретровирусной терапии, основывалась на клинических исследованиях. У детей по

сравнению со взрослыми чаще наблюдались анемия и изменение цвета кожи (усиление пигментации).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследование эмтрицитабина среди пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметь пониженную почечную функцию, поэтому во время лечения эмтрицитабином этой популяции необходимо соблюдать особую осторожность (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку экскреция эмтрицитабина осуществляется почками, его воздействие увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. При применении эмтрицитабина пациентами с КК <50 мл/мин необходима коррекция дозы и интервалов между приемами препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с ВИЧ и гепатитом В

Профиль нежелательных реакций у пациентов с ВИЧ и коинфекцией хроническим гепатитом В сопоставим с таковым, наблюдающимся у ВИЧ-инфицированных без гепатита В. Однако в популяции пациентов с коинфекцией более часто регистрировалось повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Обострение гепатита после отмены лечения

У ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В после отмены приема эмтрицитабина возможно обострение гепатита.

Передозировка

Антидот неизвестен.

О развитии возможных побочных реакций при применении эмтрицитабина в дозе 1200 мг сообщалось в одном из исследований. Данные побочные реакции освещены в разделе «Побочное действие».

Эффект приема более высоких доз эмтрицитабина неизвестен. В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением для выявления возможных признаков токсичности, при возникновении которых проводится стандартная поддерживающая терапия.

С помощью гемодиализа выводится около 30 % эмтрицитабина в течение 3-часового периода гемодиализа, начатого через 1,5 ч после приема эмтрицитабина (скорость кровотока – 400 мл/мин, скорость потока диализата – 600 мл/мин). Не изучена возможность выведения эмтрицитабина с помощью перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследование возможных лекарственных взаимодействий проводилось только у взрослых.

In vitro эмтрицитабин не подавлял метаболизм препаратов, который осуществляется посредством одной из человеческих изоформ цитохрома (СYP): 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Эмтрицитабин не ингибировал процесс глюкуронизации, осуществляемый посредством фермента уридин-5'-дифосфоглюкуронилтрансферазы. На основании этих данных и известного пути выведения эмтрицитабина возможность потенциального взаимодействия эмтрицитабина с другими лекарственными препаратами через систему СYP невелика.

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

Не рекомендуется одновременное применение эмтрицитабина с комбинированными препаратами, содержащими эмтрицитабин, а также ламивудин, залцитабин, для лечения ВИЧ-инфекции.

Особые указания

Общие

Эмтрицитабин не рекомендуется применять в качестве монотерапии для лечения ВИЧ-инфекции. Препарат должен применяться только в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Эмтрицитабин не следует назначать одновременно с препаратами, которые содержат эмтрицитабин, или с препаратами, которые содержат ламивудин (из-за его сходства с эмтрицитабином). Это такие препараты, как Эмтрива (эмтрицитабин), Атрипла (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир), Комбивир (ламивудин/зидовудин), Эпивир (ламивудин), Эпивир-НВV (ламивудин), Эпзиком (абакавир/ламивудин), Тризивир (абакавир/ламивудин/зидовудин).

Опportunистические инфекции

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

Лактат-ацидоз/гепатомегалия со стеатозом

При применении аналогов нуклеозидов, в том числе эмтрицитабина, в виде монотерапии или совместно с другими антиретровирусными препаратами, были сообщения о возникновении лактат-ацидоза и выраженного увеличения печени со стеатозом, включая летальные случаи. Большинство таких случаев наблюдалось у женщин. Ожирение и применение нуклеозидов длительного действия могут являться факторами риска. С особой осторожностью следует применять аналоги нуклеозидов у пациентов с известными факторами риска при заболевании печени, однако такие случаи были зарегистрированы у пациентов и без наличия известных факторов риска. При появлении у пациента клинических (общая слабость, потеря аппетита, внезапная необъяснимая потеря массы тела, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта или дыхательной системы (одышка), появление неврологических симптомов, включая двигательные расстройства) или лабораторных признаков лактат-ацидоза либо явной гепатотоксичности (которые могут включать увеличение печени и стеатоз даже при отсутствии выраженного повышения уровня «печеночных» трансаминаз) лечение препаратом следует прекратить. Лактат-ацидоз, как правило, проявляется спустя несколько месяцев терапии и приводит к высокой смертности при отсутствии неотложного лечения. Пациенты с сочетанным гепатитом С, получающие терапию интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять особую группу риска. Такие пациенты требуют тщательного наблюдения.

Нарушение функции почек

Эмтрицитабин выводится из организма преимущественно посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При назначении эмтрицитабина пациентам с почечной недостаточностью (КК <50 мл/мин), в том числе с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, требующей диализа, рекомендуется увеличивать интервал введения препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эмтрицитабина с препаратами, выводящимися путем активной канальцевой секреции, из-за возможного риска повышения концентрации в сыворотке крови эмтрицитабина и/или других препаратов, экскретирующихся почками (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Нарушение функции печени

У пациентов, в анамнезе которых есть указания на наличие печеночной недостаточности, включая больных с хроническим активным гепатитом, увеличивается риск возникновения нарушений функции печени при проведении комбинированной антиретровирусной терапии. Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В, принимающие несколько антиретровирусных препаратов, 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. В случае обострения заболеваний печени у таких пациентов должна быть рассмотрена возможность прерывания или отмены лечения.

Пациенты, инфицированные одновременно ВИЧ и вирусом гепатита В

In vitro эмтрицитабин активен против вируса гепатита В. Тем не менее малоизученными остаются вопросы об эффективности и безопасности эмтрицитабина при применении у пациентов с коинфекцией ВИЧ и вируса гепатита В. Применение эмтрицитабина у пациентов с хроническим гепатитом В может привести к развитию YMDD-мутаций, которые также наблюдаются при терапии ламивудином. YMDD-мутации обуславливают резистентность к эмтрицитабину и ламивудину.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам перед началом антиретровирусной терапии рекомендуется провести анализ на наличие хронического гепатита В. Сообщалось о выраженном резком обострении гепатита В у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В, прекративших принимать эмтрицитабин.

У некоторых пациентов, которые получали лечение эмтрицитабином, обострение гепатита В сопровождалось печеночной декомпенсацией и повреждением печени. У пациентов, инфицированных одновременно ВИЧ и гепатитом В, прекративших применение эмтрицитабина, функцию печени следует контролировать клиническими и лабораторными методами по крайней мере на протяжении нескольких месяцев. При необходимости следует начать лечение гепатита В. Пациентам с тяжелым заболеванием печени (циррозом) не рекомендуется прекращать лечение, поскольку возникающее после отмены терапии обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

Перераспределение подкожной жировой клетчатки

У пациентов при применении комбинированной антиретровирусной терапии наблюдали перераспределение подкожной жировой клетчатки, включая потерю подкожной жировой клетчатки на конечностях и лице, увеличение объема внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофию молочных желез и накопление жира в дорсоцервикальной области («горб буйвола»), а также повышение концентрации липидов в сыворотке и уровня глюкозы в крови. Следует отметить, что такие нежелательные реакции, которые часто

называют липодистрофией, могут наблюдаться при применении всех препаратов 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. Повышенный риск липодистрофии обусловлен индивидуальными факторами, такими как стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст пациентов, и факторами, связанными с лекарственным препаратом, такими как большая продолжительность антиретровирусной терапии и вызванные этим нарушения метаболизма. Механизм развития и долгосрочные эффекты данных изменений неизвестны. Клиническое обследование должно включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани в организме. Следует обращать внимание на показатели липидов сыворотки крови натошак и на уровень глюкозы в крови. Дислипидемию следует корректировать в соответствии с клиническими рекомендациями.

Синдром восстановления иммунитета

Сообщалось о синдроме восстановления иммунитета у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, в том числе с использованием эмтрицитабина. В начальной фазе комбинированной антиретровирусной терапии у пациентов, иммунная система которых реагирует на лечение, возможно развитие воспалительной реакции на замедленные или остаточные оппортунистические инфекции (инфекции, вызванные *Mycobacterium avium*, цитомегаловирусная инфекция, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, или туберкулез), что может потребовать дальнейшего обследования и лечения.

Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (например, болезнь Грейвса, полимиозит, синдром Гийена–Барре), возникновение которых происходило в условиях синдрома восстановления иммунитета. Однако время появления данных заболеваний значительно варьирует, и они могут проявляться через много месяцев после начала лечения.

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-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов. Основными проявлениями митохондриальной дисфункции являются гематологические (анемия, нейтропения) и метаболические (гиперлактатемия, гиперлипаземия) нарушения. 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-отрицательные 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. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению ВИЧ-положительными беременными женщинами антиретровирусной терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Информация для пациентов

Во избежание осложнений эмтрицитабин применяют под контролем врача, имеющего опыт ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Пациентов необходимо предупредить, что им не следует одновременно самостоятельно применять другие препараты. Нерегулярный прием препарата может привести к развитию устойчивости вируса и снижению эффективности лечения.

Пациентов следует информировать о том, что терапия эмтрицитабином не снижает риска передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови и поэтому не отменяет необходимости соблюдения соответствующих мер предосторожности.

Применение у особых групп пациентов

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения эмтрицитабина у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет изучалась в нерандомизированных клинических исследованиях. Фармакокинетика эмтрицитабина изучалась также у новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. По окончании исследования все новорожденные были ВИЧ-отрицательными. Однако этих данных недостаточно для оценки эффективности эмтрицитабина в качестве профилактики передачи вируса от матери ребенку, а также лечения ВИЧ-инфицированных новорожденных.

Пожилой возраст

В клинических исследованиях эмтрицитабина не участвовало достаточного количества лиц в возрасте 65 лет и старше для определения различий в ответе на терапию между ними и лицами более молодого возраста. Следует с осторожностью подбирать дозу для пожилых пациентов, учитывая большую частоту нарушений функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания или прием других лекарственных средств.

Нарушение функции почек

Рекомендовано увеличение интервала между приемами препарата у пациентов с КК <50 мл/мин или с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей диализа (см. раздел «Коррекция режима дозирования»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не проводились специальные исследования влияния эмтрицитабина на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако при оценке способности пациента управлять транспортными средствами и механизмами необходимо принимать во внимание его общее состояние и характер нежелательных реакций, связанных с приемом препарата. Пациенты должны быть проинформированы о возможном головокружении при лечении эмтрицитабином, при возникновении которого следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Капсулы 200 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 капсул в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной, или писчей, или самоклеящейся.

Каждую банку или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Технология лекарств», Россия

Производитель/предприятие, принимающее претензии

АО «Р-Фарм», Россия

150061, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

E-mail: info@rpharm.ru

Зам. руководителя отдела регистрации

ООО «Технология лекарств»



О.Н. Федоркин