

Тенвир-Эм таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №30 в контейнере



Действующее вещество: Тенофовир дизопроксил + Эмтрицитабин

Лекарственная форма: Таблетки

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства прямого действия. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскри

Состав

действующие вещества: тенофовиру дизопроксилу fumarate и емтрицитабин;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг тенофовиру дизопроксилу fumarate (эквивалентно 245 мг тенофовиру дизопроксилу) и 200 мг емтрицитабину;

вспомогательные вещества: лактоза, моногидрат; натрия кроскармеллоза; целлюлоза микрокристаллическая; крахмал прежелатинизированный; магния стеарат; опадри голубой II 32K80963 (лактоза, моногидрат; гипромеллоза E 464; титана диоксид E 171; триацетин; индигокармин алюминия E 132).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. Код АТС J05A R03.

Показания

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых в комбинации с другими антиретровирусными препаратами (такими как ненуклеозидни ингибиторы обратной транскриптазы или ингибитор

протеазы).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Способ применения и дозы

Терапию должен начинать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Дозировка

Рекомендуемая доза Тенвиру-ЭМ составляет 1 таблетку, что принимается перорально 1 раз в сутки во время еды.

Пациенты пожилого возраста. На сегодня нет данных, на основе которых можно сделать рекомендации относительно дозирования для пациентов возрастом от 65 лет. Однако нет необходимости в корректировке рекомендуемой суточной дозы, если только нет доказательств почечной недостаточности.

Почечная недостаточность. Тенвир-ЕМ можно применять, если потенциальная польза лечения считается такой, что перевешивает потенциальные риски.

Начальная почечная недостаточность (клиренс креатинина 50-80 мл/мин). Принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки (см. раздел *Особенности применения*).

Умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-49 мл/мин). Рекомендуется применение Тенвиру-ЕМ каждые 48 часов (см. раздел *Особенности применения*).

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и пациенты на гемодиализе. Тенвир-ЕМ не рекомендуется для пациентов с тяжелыми почечными нарушениями (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и пациентам, которые нуждаются в гемодиализе, поскольку с комбинированной таблеткой нельзя достичь необходимого уменьшения дозы.

Печеночная недостаточность. Корректировки дозы не требуется.

Побочные реакции

Побочные реакции представлены по классам систем органов и абсолютной частоте. Частоты определяются как: очень частые ($\geq 1/10$), частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), редкие ($< 1/10000$) или неизвестные.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.

Часто: нейтропения.

Нечастые: анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы.

Частые: аллергические реакции.

Нарушения питания и обмена веществ.

Очень частые: гипофосфатемия.

Частые: гипергликемия, гипертриглицеридемия.

Одиночные: лактатацидоз.

Неизвестно: гипокалиемия.

При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактат ацидоз, который обычно связан с жировой дегенерацией печени (см. раздел *Особенности применения*).

Психические расстройства.

Частые: бессонница, аномальные сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы.

Очень частые: головная боль, головокружение.

Респираторные, торакальные и средостенные нарушения.

Редкие: затрудненное дыхание.

Нарушения со стороны пищеварительной системы.

Очень частые: диарея, рвота, тошнота.

Частые: повышенная липаза сыворотки, повышенная амилаза, включая повышенную амилазу поджелудочной железы, боль в животе, диспепсия, метеоризм.

Редко: панкреатит.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы.

Частые: повышение уровней трансаминазы, гипербилирубинемия.

Редкие: гепатит.

Неизвестно: жировая дегенерация печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто: крапивница, везикулобуллезные высыпания, пустулезные высыпания, макулопапулезные высыпания, зуд, сыпь и изменение цвета кожи (повышенная пигментация).

Нарушения со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани.

Очень частые: повышенная креатинкиназа.

Неизвестно: рабдомиолиз, остеомалация (проявляется как боль в костях и нечасто является одной из причин переломов), мышечная слабость, миопатия.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы.

Редкие: почечная недостаточность (острая и хроническая), проксимальная почечная

тубулопатия, включая синдром Фанкони, повышенный креатинин, протеинурия.

Редкие: острый тубулярный некроз.

Не известно: нефрит (включая острый интерстициальный нефрит), нефрогенный нецукровый диабет.

Системные нарушения и осложнения в месте введения.

Частые: боль, астения.

Неблагоприятные реакции, которые могут наблюдаться как следствие проксимальной почечной тубулопатии: рабдомиолиз, остеомалация (проявляется как боль в костях и нечасто является одной из причин переломов), гипокалиемия, мышечная слабость, миопатия и гипофосфатемия. Эти явления причинно не связанные с лечением тенофовиру дизопроксилу фумаратом, если нет проксимальной почечной тубулопатии.

Кроме этого, если емтрицитабин вводился пациентам детского возраста, частой была анемия и изменение цвета кожи (повышенная пигментация).

Пациенты с сопутствующими инфекциями ВИЧ / вируса гепатита типа В или С. Профиль неблагоприятных реакций емтрицитабину и тенофовиру дизопроксилу фумарата у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ / вирусом гепатита В или ВИЧ / вирусом гепатита С, аналогичный тому, что наблюдается у пациентов, инфицированных ВИЧ без сопутствующей инфекции. Однако, как следует ожидать в этой популяции пациентов, повышение уровня аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) наблюдается более часто, чем в общей популяции инфицированных ВИЧ.

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с метаболическими отклонениями от нормы, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия и гиперлактатемия (см. раздел *Особенности применения*)

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением у ВИЧ-пациентов жиров в организме (липодистрофия), включая потерю периферического и лицевого подкожного жира, повышенное количество внутрибрюшного и внутренностного жира, гипертрофию груди и накопление жира в спинно-шейной области (бычий горб) (см. раздел *Особенности применения*)

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммунной недостаточностью на время введение комбинированной антиретровирусной терапии (CART) может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматичные или остаточные оппортунистические инфекции (см. раздел *Особенности применения*).

Сообщалось о случаях остеонекрозу, в частности, у пациентов с общепризнанными факторами риска развитого ВИЧ-заболеванием или длительного воздействия комбинированной антиретровирусной терапии (CART). Частота таких случаев неизвестна (см. раздел *Особенности применения*).

Передозировка

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением относительно признаков токсичности. При необходимости следует прибегать к стандартной поддерживающей терапии. До 30 % дозы емтрицитабину и примерно 10 % дозы тенофовиру

выводится путем гемодиализа. Неизвестно, или выводится емтрицитабин или тенофовир путем перитонеального диализа.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Соответствующих и хорошо контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось.

Исследования с животными не указывают на повреждающее действие емтрицитабину и тенофовиру дизопроксилу фумарата во время беременности, эмбрионального развития и развития плода, во время родов или в послеродовой период.

Тенвир-ЕМ применяют во время беременности только по жизненным показаниям.

Применение препарата должно сопровождаться использованием эффективной контрацепции.

Период кормления грудью. ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется кормить грудью, чтобы предотвратить риск постнатальной передачи ВИЧ младенцам. Неизвестно, попадает тенофовиру дизопроксилу фумарат или емтрицитабин в грудное молоко. Через риск передачи ВИЧ-инфекции и возможность возникновения тяжелых побочных реакций у младенца кормление грудью на время лечения следует прекратить.

Дети

Не рекомендуется применять Тенвир-ЕМ пациентам в возрасте до 18 лет, поскольку он является комбинированным препаратом с фиксированной дозой, содержащий тенофовиру дизопроксилу фумарат, безопасность и эффективность не установлены для этой возрастной группы.

Особенности применения

Тенвир-ЕМ не следует применять одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими емтрицитабин, тенофовиру дизопроксилу фумарат или другие аналоги цитидину, такие как ламивудин и зальцитабин (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий*).

Тройная нуклеозидна терапия. Поступали сообщения о высокой частоте вирусологично неудачного лечения и появлении резистентности на ранней стадии, если тенофовиру дизопроксилу фумарат сочетался с ламивудином и абакавиром, а также с ламивудином и диданозином по схеме введения 1 раз в сутки. Существует близкое структурное сходство между ламивудином и емтрицитабином, а также сходство фармакокинетики и фармакодинамики этих двух средств. Поэтому такая проблема может наблюдаться, если Тенвир-ЕМ вводится с третьим нуклеозидным аналогом.

У пациентов, которые получают Тенвир-ЕМ или любую другую антиретровирусную терапию, может продолжаться развитие оппортунистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции, а следовательно, они должны оставаться под пристальным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с заболеваниями, связанными с ВИЧ.

Пациентов нужно информировать, что нет доказательств того, что антиретровирусное лечение, включая Тенвир-ЕМ, предотвращает риск передачи ВИЧ другим лицам путем полового контакта или попадания в кровь. Следует продолжать применять соответствующие меры

предосторожности.

Почечные нарушения. Для пациентов с почечными нарушениями может возникнуть необходимость тщательного наблюдения за функцией почек. Для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин рекомендуется коррекция интервала между приемами препарата. Такие корректировки дозировки не подтверждены клиническими исследованиями, и у этих пациентов следует тщательно наблюдать за клинической реакцией.

Емтрицитабин и тенофовир главным образом выводятся почками путем комбинации гломерулярной фильтрации и активной тубулярной секреции. Поступали сообщения о почечной недостаточности, почечные нарушения, повышенный уровень креатинина, гипофосфатемия и проксимальную тубулопатию (включая синдром Фанкони) при применении тенофовиру дизопроксилу фумарата в клинической практике (см. раздел *Побочные реакции*).

Рекомендуется проведение расчета клиренса креатинина у всех пациентов до начала лечения Тенвиром-ЕМ и наблюдение за функцией почек (клиренс креатинина и уровень фосфата в сыворотке крови) каждые 4 недели в течение первого года, а затем каждые 3 месяца. Пациентам с риском нарушения функции почек, включая пациентов, которые ранее имели нарушения со стороны почек во время применения адефовиру дипивоксилу, целесообразно более частое наблюдение за функцией почек.

Пациенты с почечными нарушениями (клиренс креатинина < 80 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе. Безопасность Тенвиру-ЭМ для почек исследовалась у пациентов только с очень ограниченной степенью нарушений функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин). Корректировка интервала между введениями рекомендуются для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин (см. раздел *Способ применения и дозы*) Данные ограниченных клинических исследований указывают на то, что удлиненные интервалы между введениями не являются оптимальными и могут приводить к повышенной токсичности и, возможно, неподходящей реакции. Более того, во время клинического исследования подгруппа пациентов с клиренсом креатинина 50-60 мл/мин, получавших тенофовиру дизопроксилу фумарат в комбинации с емтрицитабином каждые 24 часа, имели в 2-4 раза более высокую экспозицию к тенофовиру и испытывали ухудшение функции почек (см. раздел *Фармакокинетика*).

Поэтому нужна тщательная оценка пользы-риска, если Тенвир-ЕМ применяют пациентам с клиренсом креатинина < 60 мл/мин, и внимательное наблюдение за функцией почек. Кроме этого, следует тщательно наблюдать за клинической реакцией на лечение у пациентов, которые получают Тенвир-ЕМ с удлиненными интервалами между введениями. Применение Тенвиру-ЭМ не рекомендуется пациентам, с тяжелыми почечными нарушениями (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и пациентам, которые нуждаются в гемодиализе, поскольку с комбинированной таблеткой нельзя достичь необходимого уменьшения дозы (см. разделы *Способ применения и дозы* и *Фармакокинетика*).

Если уровень фосфата в сыворотке крови < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или клиренс креатинина снижен до < 50 мл/мин, у пациента, который получает Тенвир-ЕМ, следует провести повторную оценку функции почек в течение одной недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче (см. раздел *Побочные реакции*, «проксимальная тубулопатия»). Следует также рассмотреть вопрос о прекращении лечения Тенвиром-ЕМ пациентов с клиренсом креатинина, уменьшенным до < 50 мл/мин, или с уровнем фосфата в сыворотке крови, уменьшенным до < 1 мг/дл (0,32 ммоль/л).

Применение Тенвиру-ЕМ следует избегать с одновременным или недавним применением

нефротоксичных лекарственных средств (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий*).

Пациентам, которых уже лечили антиретровирусными препаратами, с штаммами ВИЧ-1, имеющих мутацию K65R (см. раздел *Фармакодинамика*), следует избегать применения Тенвиру-ЭМ.

Влияние на кости. В ходе 144-недельного контролируемого клинического исследования, в котором сравнивали тенофовиру дизопроксилу фумарат со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавиренцом у пациентов, ранее не получавших антиретровирусного лечения, в обеих экспериментальных группах наблюдали незначительное уменьшение минеральной плотности кости бедра и позвоночника. Уменьшение минеральной плотности костей позвоночника и изменения биомаркеров кости по сравнению с исходными значениями были значительно больше в группе, которая получала тенофовиру дизопроксилу фумарат к 144 неделе. Уменьшение минеральной плотности кости бедра были значительно большими в этой группе до 96 недель. Однако после 144 недель не наблюдалось повышенного риска переломов или свидетельств клинически существенных отклонений состояния кости от нормы.

Нарушение состояния костей (что нечасто были одной из причин переломов) могут быть связаны с проксимальной почечной тубулопатией (см. раздел *Побочные реакции*). Если возникает подозрение на костные аномалии, тогда следует получить соответствующие консультации.

Пациенты с ВИЧ и сопутствующим инфицированием вирусами гепатита типов В или С. Пациенты с хроническим гепатитом типом В или С, которые проходят антиретровирусную терапию, подвергаются повышенному риску тяжелых и потенциально летальных неблагоприятных реакций со стороны печени.

Врачам следует обратиться в текущих рекомендаций по лечению ВИЧ относительно оптимального контролирования ВИЧ-инфекции у пациентов с сопутствующим инфицированием вирусом гепатита типа В (HBV).

В случае сопутствующей антивирусной терапии в связи с гепатитом В или С необходимо также обращаться в соответствующих Кратких характеристик препарата этих лекарственных средств.

Безопасность и эффективность Тенвиру-ЭМ не была установлена в отношении лечения хронического инфицирования HBV. В фармакодинамических исследованиях емтрицитабин и тенофовир отдельно и в комбинации продемонстрировали активность против HBV (см. раздел *Фармакодинамика*). Ограниченный клинический опыт указывает на то, что емтрицитабин и тенофовиру дизопроксилу фумарата проявляют активность против HBV при применении в комбинированной антиретровирусной терапии для контроля ВИЧ-инфекции.

Прекращение лечения Тенвиром-ЭМ пациентов с сопутствующим инфицированием ВИЧ и HBV может быть связано с тяжелым острым ухудшением течения гепатита. За пациентами, которые имеют сопутствующее инфицирование ВИЧ и HBV и которые прекращают прием Тенвиру-ЭМ, необходимо установить тщательное наблюдение путем как клинического, так и для дальнейшего лабораторного исследования по крайней мере в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. В случае необходимости может быть оправданным возобновление лечения гепатита В. Пациентам с развитым заболеванием печени или циррозом прекращение лечения не рекомендуется, поскольку обострение гепатита после лечения может приводить к печеночной декомпенсации.

Болезни печени. Безопасность и эффективность Тенвиру-ЭМ не были установлены для пациентов со значительными нарушениями функции печени, что существовали ранее. Фармакокинетика Тенвиру-ЭМ и емтрицитабину у пациентов с печеночными нарушениями не исследовалась. Фармакокинетика тенофовиру изучена у пациентов с печеночными нарушениями, и у этих пациентов нет необходимости в корректировке дозы. Исходя из минимального печеночного метаболизма и почечного пути выведения емтрицитабину, представляется маловероятным, что пациенты с печеночными нарушениями будут нуждаться в корректировке дозы Тенвиру-ЭМ (см. раздел *Фармакокинетика*).

Пациенты, у которых ранее были нарушения функции печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и за ними следует наблюдать в соответствии со стандартной практикой. Если есть доказательства ухудшения течения болезни печени, то в отношении таких пациентов следует рассмотреть вопрос о необходимости перерыва в лечении или его отмены.

Лактатацидоз. О лактатацидоз, который связан с жировой дегенерацией печени, сообщалось при применении аналогов нуклеозидов. Ранние симптомы (симптоматическая гиперлактатемия) включают доброкачественные симптомы со стороны системы пищеварения (тошноту, рвота и боль в животе), неспецифическое недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела, респираторные симптомы (частое и / или глубокое дыхание) или неврологические симптомы (включая двигательную слабость). Лактатацидоз имеет высокую летальность и может быть связан с панкреатитом, печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью. Вообще лактатацидоз наблюдается после нескольких месяцев лечения.

Лечение аналогами нуклеозида нужно прекратить за условий симптоматической гиперлактатемии и метаболического или молочного ацидоза, постепенно возрастающей гепатомегалии или быстрого подъема уровней аминотрансферазы.

Следует быть осторожными при введении аналогов нуклеозида любому пациенту (особенно женщинам с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболевания печени и жировой дегенерации печени (включая определенные лекарственные средства и алкоголь). Лечение альфа-интерфероном и рибавирином пациентов, которые имеют сопутствующее инфицирование гепатитом С, может представлять особый риск.

За пациентами с повышенным риском следует тщательно наблюдать.

Липодистрофия. У пациентов с ВИЧ-инфекцией комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением жира в организме (липодистрофия). Длительные последствия этих явлений на сегодня неизвестны. Знания о механизмах неполные. Была выдвинута гипотеза о связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы и липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Повышенный риск липодистрофии был связан, в частности, с пожилым возрастом пациента, а также с большей продолжительностью антиретровирусного лечения и вызванными этим нарушениями метаболизма. Клиническое исследование должно включать оценку физических признаков перераспределения жиров. Следует обратить внимание на показатели липидов сыворотки крови натошак и на уровень глюкозы в крови. В случае клинической необходимости следует контролировать нарушения метаболизма липидов (см. раздел *Побочные реакции*).

Тенофовир структурно относится к аналогам нуклеозида, следовательно, риск липодистрофии исключить нельзя. Однако 144-недельные клинические данные, полученные у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые ранее не лечились антиретровирусными средствами,

указывают на то, что риск липодистрофии в случае тенофовиру дизопроксилу фумарата был меньшим, чем при ставудини, если он вводится вместе с ламивудином и эфавиренцом.

Нарушение митохондриальной функции. Было показано *in vitro* и *in vivo*, что нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий различной степени. Поступали сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-негативных детей раннего возраста, подвергшихся влиянию нуклеозидных аналогов *in utero* и (или) в постнатальный период. Основными неблагоприятными явлениями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти явления часто являются кратковременными. Поступали сообщения о некоторых неврологических нарушениях, которые начинались позже (гипертония, конвульсии, аномальное поведение). На сегодня неизвестно, неврологические нарушения временными или постоянными. Любой ребенок, подвергшегося воздействию аналогов нуклеозида и нуклеотида *in utero*, даже ВИЧ-отрицательные дети, должны пройти дальнейшее клиническое и лабораторное наблюдение и полное обследование относительно возможности нарушения митохондриальной функции в случае соответствующих признаков или симптомов. Эти результаты не влияют на текущие национальные рекомендации применять антиретровирусное лечение беременным женщинам для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром иммунной реактивации У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммунной недостаточностью на момент введение комбинированной антиретровирусной терапии (combination antiretroviral therapy - CART), может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматични или остаточные оппортунистические патогены и быть причиной серьезных клинических состояний или усиление симптомов. Типично такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев от начала CART. Соответствующими примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и / или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония *Pneumocystis jiroveci*. Любые воспалительные симптомы следует оценивать и в случае необходимости назначать лечение.

Остеонекроз. Хотя этиология считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелое угнетение иммунитета, высокое значение индекса массы тела), случаи остеонекрозу особо сообщалось в отношении пациентов с развитым ВИЧ-заболеванием и (или) продолжались влиянием комбинированной антиретровирусной терапии (CART). Пациентам следует посоветовать обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах, негибкость суставов или затруднения во время движений.

Одновременное введение тенофовиру дизопроксилу фумарата и диданозина не рекомендуется. Одновременное введение тенофовиру дизопроксилу фумарата и диданозина приводит к 40-60 % повышению системной экспозиции к диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином неблагоприятных явлений (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий*). Сообщалось о довольно редкие, иногда летальные случаи панкреатита и лактоацидоза. Одновременное введение тенофовиру дизопроксилу фумарата и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, что, возможно, обусловлено межклеточным взаимодействием, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Уменьшенная дозировка в 250 мг диданозина, что вводится вместе с лечением тенофовиру дизопроксилу фумаратом, было связано с сообщениями о высокую частоту вирусологично неудачного лечения при нескольких исследованных комбинациях.

Тенвир-ЕМ содержит лактозу, моногидрат. Следовательно, пациенты с такими редкими наследственными проблемами, как непереносимость галактозы, Lapp-лактазная недостаточность или нарушение глюкозно-галактозной всасываемости, не должны получать

этот лекарственный препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами

Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами не изучалось. Однако следует информировать пациентов о возможности возникновения головокружения во время лечения тенофовиру дизопроксилу фумаратом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследование взаимодействия проведены только у взрослых.

Фармакокинетика стационарного состояния емтрицитабину и тенофовиру не испытывала влияния, если емтрицитабин и тенофовиру дизопроксилу фумарата вводились вместе, по сравнению с введением каждого лекарственного препарата отдельно.

Исследования *in vitro* и клинической фармакокинетического взаимодействия показали, что возможность взаимодействий, опосредованных CYP450, с участием емтрицитабину и тенофовиру дизопроксилу фумарата с другими лекарственными средствами низкая.

Взаимодействия, касающиеся емтрицитабину.

In vitro емтрицитабин не ингибирует метаболизм, опосредованный любой из таких лизоформ CYP450 человека: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Емтрицитабин не ингибирует фермент, который отвечает за глюкуронидацию.

Клинически значимых взаимодействий нет, если емтрицитабин вводится одновременно с индинавиром, зидовудином, ставудином или фармцикловиром.

Емтрицитабин главным образом выводится путем гломерулярной фильтрации и активной тубулярной секреции. За исключением фармцикловиру и тенофовиру дизопроксилу фумарата, влияние одновременного введения емтрицитабину с лекарственными средствами, которые выводятся почками, или другими лекарственными препаратами, в отношении которых известно, что они влияют на функцию почек, не оценивался. Одновременное введение Тенвиру-ЭМ с лекарственными средствами, которые выводятся путем активной тубулярной секреции, может приводить к повышению концентрации в сыворотке крови или емтрицитабину, или лекарственных средств, вводимых одновременно, через конкуренцию за этот путь выведения.

В настоящее время нет клинического опыта одновременного введения емтрицитабину и аналогов цитидину. Итак, для лечения ВИЧ-инфекции Тенвир-ЕМ не следует вводить в комбинации с ламивудином или залцитабином (см. раздел *Особенности применения*).

Взаимодействия, касающиеся тенофовиру.

Одновременное введение ламивудину, индинавира, эфавиренца, нелфинавира или саквинавира (усиленного ритонавира) вместе с тенофовиру дизопроксилу фумаратом не приводило к каким-либо взаимодействиям, что имеет клиническое значение.

Если тенофовиру дизопроксилу фумарат вводился с лопинавиром/ритонавиром, изменений в фармакокинетике лопинавиру и ритонавира не наблюдалось. Значение AUC тенофовиру

увеличивалось примерно на 30 %, если тенофовиру дизопроксилу фумарат вводился с лопинавиром/ритонавиром. Более высокие концентрации тенофовиру могут усиливать неблагоприятные явления, связанные с тенофовиром, включая почечные нарушения.

Когда шлункворезистентни капсулы диданозина вводились за 2 часа до или одновременно с тенофовиру дизопроксилу фумаратом, значения AUC диданозина было в среднем увеличено на 48 % и 60 % соответственно. Среднее увеличение значения AUC диданозина составило 44 %, если буферные таблетки вводились за 1 час до тенофовиру. В обоих случаях параметры фармакокинетики тенофовиру, что вводился с легкой пищей, оставались неизменными. Одновременное введение тенофовиру дизопроксилу фумарата и диданозина не рекомендуется (см. раздел *Особенности применения*).

Если тенофовиру дизопроксилу фумарат вводился с атазанавиром, наблюдалось уменьшение концентраций атазанавира (уменьшение на 25 % и 40 % AUC и C_{\min} соответственно по сравнению с атазанавиром в дозе 400 мг). Если ритонавир прилагался к атазанавира, негативное влияние тенофовиру на C_{\min} атазанавира был значительно уменьшенным, тогда как уменьшение значения AUC оставалось прежним (уменьшение на 25 % и 26 % AUC и C_{\min} соответственно по сравнению с атазанавиром/ритонавиром 300/100 мг). Одновременное введение атазанавира/ритонавира с тенофовиром приводило к увеличенной экспозиции к тенофовиру. Более высокие концентрации тенофовиру могут усиливать неблагоприятные явления, связанные с тенофовиром включая почечные нарушения.

Тенофовир выводится почками, как путем фильтрации, так и активной секреции через транспортеры органических ионов человека 1 (human organic anion transporter 1 - hOAT1). Одновременное введение тенофовиру дизопроксилу фумарата с другими лекарственными препаратами, что также активно выводятся через анионные транспортеры (например с цидофовиром) может приводить к повышенной концентрации тенофовиру или лекарственного препарата, вводимого одновременно.

Тенофовиру дизопроксилу фумарат не оценивался у пациентов, которые получали нефротоксические лекарственные средства (например аминогликозиды, амфотерицин В, фоскармет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2). Следует избегать применения тенофовиру дизопроксилу фумарата с одновременным или недавним применением нефротоксичных лекарственных средств. Если одновременного применения тенофовиру дизопроксилу фумарата и нефротоксичных средств избежать невозможно, нужно проводить еженедельное наблюдение за функцией почек (см. раздел *Особенности применения*).

Одновременное введение тенофовиру дизопроксилу фумарата и метадона, рибавирина, рифампицина, адефовиру, дипивоксилу или гормональных контрацептивов норгестимату/этинилэстрадиола не приводило к каким-либо фармакокинетического взаимодействия.

Взаимодействия, касающиеся Тенвиру-ЭМ.

Одновременное введение такролимуса с комбинированным средством емтрицитабин/тенофовиру дизопроксилу фумарат не приводило к каким-либо клинически значимых взаимодействий.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Емтрицитабин – синтетический нуклеозид, аналог цитидину, фосфорилируется клеточными ферментами до емтрицитабин 5'-трифосфата. Емтрицитабин 5'-трифосфат подавляет активность обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ-1, конкурируя с натуральным субстратом дезокситидин 5'-трифосфатом и через включение в образующуюся вирусную ДНК, что приводит к обрыву цепочки. Емтрицитабин 5'-трифосфат является слабым ингибитором α -, β -, ϵ -полимеразы ДНК млекопитающих и митохондриальной γ -полимеразы ДНК.

Тенофовиру дизопроксилу фумарат – это фосфонатный сложный диэфир нециклического нуклеозида, аналог аденозина монофосфата. Тенофовиру дизопроксилу фумарат требует предварительного гидролиза диэфиру для преобразования на тенофовир и дальнейшее фосфорилирование клеточными ферментами для образования тенофовиру дифосфата. Тенофовир дифосфат ингибирует активность ЗТ HIV-1, конкурируя с натуральным субстратом дезоксиаденозин 5'-трифосфатом и прерывая цепочку ДНК после включения в ДНК. Тенофовир дифосфат – это слабый ингибитор α -, β -полимеразы ДНК млекопитающих и митохондриальной γ -полимеразы ДНК.

Противовирусная активность.

Емтрицитабин и тенофовиру дизопроксилу фумарат. В комбинированных исследованиях, в которых на культуре клеток исследовалась противовирусная активность комбинации емтрицитабину и тенофовиру, наблюдался синергический противовирусный эффект.

Емтрицитабин. Противовирусная активность емтрицитабину в отношении лабораторных и донорских штаммов ВИЧ была оценена на колонии клеток лимфобластоидов (колонии MAGI-CCR5) и мононуклеарных клетках периферической крови. Значение 50 % эффективной концентрации ($ЭК_{50}$) было в пределах 0,0013-0,64 мкмоль (0,0003-0,158 мг/мл). В ходе исследований комбинации препаратов емтрицитабину с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавир, ламивудин, ставудин, зальцитабин, зидовудин), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (делавирдин, эфавиренц, невирапин) и ингибиторами протеазы (ампренавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир) наблюдался дополнительный синергический эффект. Емтрицитабин проявил противовирусную активность в культуре клеток в отношении подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F и G (значение $ЭК_{50}$ в пределах 0,007-0,075 мкмоль) и показал выборочную активность на штамме ВИЧ-2 (значение $ЭК_{50}$ в пределах 0,007-1,5 мкмоль).

Тенофовиру дизопроксилу фумарат. Противовирусная активность тенофовиру в отношении лабораторных и донорских штаммов ВИЧ-1 была оценена на колонии клеток лимфобластоидов, клетках-предшественниках моноцитов/макрофагов и лимфоцитах периферической крови. Значение $ЭК_{50}$ тенофовиру было в пределах 0,04-8,5 мкмоль. В ходе исследований комбинации препаратов тенофовиру с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, зальцитабин, зидовудин), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (делавирдин, эфавиренц, невирапин) и ингибиторами протеазы (ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир) наблюдался дополнительный синергический эффект. Тенофовир проявил противовирусную активность в культуре клеток в отношении подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F, G и O (значение $ЭК_{50}$ в пределах 0,5-2,2 мкмоль) и показал выборочную активность на штамме ВИЧ-2 (значение $ЭК_{50}$ в пределах от 1,6 до 4,9 мкмоль мкмоль).

Резистентность.

Емтрицитабин и тенофовиру дизопроксилу фумарат (тенофовиру ДФ). Из клеточной культуры были выделены штаммы ВИЧ-1 с уменьшенной чувствительностью к комбинации

емтрицитабину и тенофовиру. Генотипный анализ этих штаммов распознал аминокислотные замещения M184V/I и/или K65R в вирусной ЗТ.

Во время клинических исследований пациентов, которые не получали лечение в прошлом, анализ резистентности был осуществлен по штаммам ВИЧ, выделенных от всех пациентов с вирусологично неудачным лечением, уровнем РНК ВИЧ-1 > 400 копий/мл на 144 неделе или таких, которые рано прекратили прием препарата. Развитие замещений, ассоциированных с резистентностью к эфавиренца, случался чаще всего и походил между подгруппами режима лечения. Аминокислотное замещение M184V, ассоциировано с резистентностью к емтрицитабину и ламивудину, наблюдалось в 2 из 19 проанализированных штаммов пациентов в группе емтрицитабин + тенофовиру дизопроксилу фумарат и у 10 из 29 проанализированных штаммов пациентов в группе зидовудин/ламивудин. В течение 144 недель исследования 934 стандартный генотипный анализ не показал развития мутации K65R у одного пациента.

Емтрицитабин. Из клеточной культуры и *in vivo* были выделены емтрицитабинрезистентни штаммы ВИЧ. Генотипный анализ этих штаммов показал, что снижение чувствительности к емтрицитабину было связано с замещением гена ВИЧ-1 ЗТ в границе 184, что, в свою очередь, привело к замещению аминокислоты метионина на валин или изолейцин (M184V/I).

Тенофовиру дизопроксилу фумарат. Из клеточной культуры были выделены штаммы ВИЧ-1 с уменьшенной чувствительностью к тенофовиру. Эти вирусы проявили замещение K65R в ЗТ и показали 2-4-х разное уменьшение чувствительности к тенофовиру.

Пациенты, которые не получали АРТ в прошлом: в штаммах, выделенных у 8 из 47 (17 %) пациентов, в течение 144 недель развилось замещение K65R в подгруппе тенофовиру дизопроксилу фумарата; 7 случаев произошло в первые 48 недель лечения и 1 – на 96 неделе. Пациенты, которые получали АРТ в прошлом: 14/304 (5 %) штаммов, выделенных у пациентов, у которых терапия тенофовиру дизопроксилу фумаратом была неудачной, продемонстрировали более 1,4-разное (медианное значение 2,7) уменьшение чувствительности к тенофовиру. Генотипный анализ резистентных штаммов показал замещения гена ЗТ ВИЧ-1, что привело к аминокислотного замещения в K65R.

Перекрестная резистентность.

Емтрицитабин и тенофовиру дизопроксилу фумарат.

Среди некоторых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы была выявлена перекрестная резистентность. Замещение M184V/I и/или K65R, проявленные в культуре клеток и вызванные сочетанием емтрицитабину и тенофовиру, также наблюдались в штаммах ВИЧ-1, выделенных у исследуемых, которых неудачно лечили тенофовиром в комбинации с ламивудином или емтрицитабином, а также абакавиром или диданозином. Следовательно, перекрестная резистентность среди этих препаратов может произойти у пациентов, инфицированных вирусами, содержащих одно или оба эти аминокислотные замещения.

Емтрицитабин.

Емтрицитабинрезистентни штаммы (M184V/I) были перекрестно резистентны к ламивудину и зальцитабину, но сохранили чувствительность в культурах клеток до диданозина, ставудину, тенофовиру, зидовудина и ННИОТ (делавирдину, эфавиренца и невирапину). Штаммы ВИЧ-1, содержащие замещение K65R, вызванное *in vivo* абакавиром, диданозином, тенофовиром и зальцитабином, показали уменьшенную чувствительность к емтрицитабину. Вирусы, содержащие замещения, которыми было обусловлено снижение чувствительности к ставудину

и зидовудина (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) или диданозина (L74V), сохранили чувствительность к емтрицитабину. ВИЧ-1, который содержит мутации K103N, ассоциированную с резистентностью к ННИОТ, сохранил чувствительность к емтрицитабину.

Тенофовиру дизопроксилу фумарат.

Штаммы ВИЧ-1, выделенных у пациентов (N=20), ВИЧ-1 в которых обнаружил в среднем 3 зидовудин-ассоциированные аминокислотные замещения 3Т (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F или K219Q/E/N), показали 3,1-разовое уменьшение чувствительности к тенофовиру. ВИЧ-1 с двойной вставкой T69S в 3Т, который имеет резистентность к широкому спектру нуклеозидных препаратов, показал также уменьшение чувствительности к тенофовиру.

Фармакокинетика.

Емтрицитабин.

Фармакокинетические свойства емтрицитабину приведены в таблице. После перорального приема емтрицитабин быстро абсорбируется, пиковые концентрации в плазме достигаются через 1-2 часа после приема. *In vitro* связывание емтрицитабину с белками плазмы человека составляет менее 4 % и пропорционально концентрации в пределах 0,02-200 мкг/мл. После введения радиоактивно меченного емтрицитабину примерно 86 % его выделяется с мочой и 13 % - как метаболиты. Метаболиты емтрицитабину включают 3'-сульфоксид диастереомерии и их конъюгат с глюкуроновой кислотой. Емтрицитабин элиминируется комбинированным путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. После однократного перорального приема дозы период полувыведения емтрицитабину из плазмы составляет приблизительно 10 часов.

Тенофовиру дизопроксилу фумарат.

Фармакокинетические свойства тенофовиру дизопроксилу фумарата суммированы в таблице. После перорального приема тенофовиру дизопроксилу фумарата максимальные концентрации тенофовиру в сыворотке крови достигается через $1 \pm 0,4$ часа. *In vitro* связывание тенофовиру с белками плазмы человека составляет менее 0,7 % и пропорционально концентрации в пределах 0,01-25 мкг/мл. Около 70-80 % внутривенной дозы тенофовиру выводится в неизменной форме с мочой. Тенофовир выводится комбинированным путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. После однократного перорального приема дозы тенофовиру дизопроксилу фумарата терминальный период полувыведения тенофовиру составляет примерно 17 часов.

Таблица. Фармакокинетические параметры однократной дозы емтрицитабину и тенофовиру у взрослых¹

	Емтрицитабин	Тенофовир
Биодоступность после перорального приема натоцак ² (%)	92 (83,1-106,4)	25(НС-45)
Терминальный период полувыведения из плазмы ² (часов)	10 (7,4-18)	17 (12,0-25,7)
C_{\max}^3 (мкг/мл)	$1,8 \pm 0,72^4$	$0,30 \pm 0,09$
AUC^3 (мкг·ч/мл)	$10 \pm 3,12^4$	$2,29 \pm 0,69$
CL/F^3 (мл/мин)	302 ± 94	1043 ± 115
$CL_{\text{нирк.}}^3$ (мл/мин)	213 ± 89	243 ± 33

1. НВ = не вычислялось.

2. Медиана (колебания).
3. Среднее значение (\pm SD).
4. Данные представлены как величины в равновесном состоянии.

Влияние пищи при пероральном приеме

Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Прием препарата после еды с высоким содержанием жиров (784 ккал; 49 г жиров) или легкой пищи (373 ккал; 8 г жиров) задерживает время достижения C_{\max} тенофовиру примерно на 0,75 часа. Средний рост значений AUC и C_{\max} тенофовиру составляет примерно 35 % и 15 % соответственно при его применении с пищей с высоким содержанием жиров или с легкой пищей по сравнению с приемом натощак. Сообщалось, что в предыдущих исследованиях безопасности и эффективности тенофовиру (препарат Виреад) принимали после еды. Прием емтрицитабину с пищей с высоким содержанием жиров или легкой едой не влиял на его системное действие (AUC и C_{\max}).

Особые категории пациентов.

Раса.

Емтрицитабин.

При применении емтрицитабину не было обнаружено фармакокинетических расово обусловленных различий.

Тенофовиру дизопроксилу фумарат.

Было недостаточно представителей расовых и этнических групп, кроме европеоидной расы, чтобы адекватно оценить потенциальные фармакокинетические различия среди этих категорий пациентов.

Пол.

Емтрицитабин и тенофовиру дизопроксилу фумарат.

Фармакокинетика емтрицитабину и тенофовиру подобная у женщин и мужчин.

Пациенты детского и пожилого возраста.

Фармакокинетические исследования не проводились с участием детей (в возрасте до 18 лет). Фармакокинетика емтрицитабину и тенофовиру не была в достаточной степени оценена у пожилых людей (старше 65 лет).

Пациенты с нарушением функции почек.

У пациентов с нарушенной функцией почек фармакокинетика емтрицитабину и тенофовиру меняется. У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин выросли C_{\max} и $AUC_{0-\infty}$ емтрицитабину и тенофовиру. Рекомендуется изменить интервал дозирования препарата у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин. Тенвир-ЕМ не следует применять пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей диализа.

Пациенты с нарушением функции печени.

Фармакокинетика тенофовиру после приема дозы 300 мг изучалась у неинфицированных ВИЧ пациентов с нарушениями функции печени от умеренной до тяжелой степени. В фармакокинетике тенофовиру у пациентов с нарушениями функции печени по сравнению с пациентами без таких нарушений нет значительных изменений. Фармакокинетика Тенвиру-ЭМ или емтрицитабину не изучалась у пациентов с нарушением функции печени, однако емтрицитабин незначительно метаболизируется ферментами печени. Следовательно, влияние на нарушения в печени будет ограничен.

Основные физико-химические свойства

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, капсулоподобной формы, двояковыпуклые, гладкие с обеих сторон

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в плотно закрытой оригинальной упаковке в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 °С.

Упаковка

По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контейнерах из полиэтилена высокого давления, закрытых крышками с герметичной укупоркой фольгой, с помещенным пакетиком с силикагелем. По 1 контейнеру вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Ципла Лтд, Индия / CIPLA Ltd India.