

НД РБ

25 965 - 2018

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тенвир ЕМ, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг/ 300 мг.

Международное непатентованное название: Эмтрицитабин и Тенофовира дизопроксил (Emtricitabine and Tenofovir disoproxil)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

эмтрицитабин - 200 мг, тенофовира дизопроксил фумарат - 300 мг (эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 80,0 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой голубого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Доконтактная профилактика (ДКП)

Доконтактная профилактика в сочетании с практикой безопасного секса с целью снижения риска инфицирования ВИЧ-1 половым путем у взрослых с высоким риском заражения.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Лечение ВИЧ инфекции у взрослых: 1 таблетка 1 раз в сутки.

Профилактика ВИЧ-1 инфекции у взрослых: 1 таблетка 1 раз в сутки.

Если прием дозы был пропущен, и прошло менее 12 часов от обычного времени приема дозы, то пациенту следует как можно скорее принять препарат и вернуться к обычному режиму приема препарата. Если после пропуска приема дозы прошло более 12 часов и пора принимать следующую дозу, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, а необходимо вернуться к обычному режиму приема препарата.

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

Особые указания по дозированию

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция режима дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся из организма вместе с мочой, поэтому у пациентов с нарушением функции почек повышается AUC эмтрицитабина и тенофовира (см. разделы 4.4 и 5.2).

Препарат следует применять у пациентов с клиренсом креатинина (КК) <80 мл/мин только в том случае, если потенциальная польза лечения превышает потенциальный риск (см. таблицу 1).

Таблица 1. Рекомендации по режиму дозирования у взрослых пациентов с нарушением функции почек

Степень нарушения функции почек	Лечение ВИЧ-1 инфекции	Профилактика ВИЧ-1 инфекции
Легкие нарушения функции почек (КК 50-80 мл/мин)	Ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют о целесообразности приема препарата один раз в сутки.	Ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют о целесообразности приема препарата один раз в сутки у ВИЧ-1 неинфицированных лиц с КК 60-80 мл/мин. Препарат не рекомендуется для использования у ВИЧ-1 неинфицированных лиц с КК <60 мл/мин, поскольку он не изучался в этой популяции.
Умеренные нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин)	Применение препарата каждые 48 часов рекомендуется на основании моделирования фармакокинетических данных после однократного приема эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата у лиц, не инфицированных ВИЧ, с различной степенью нарушения функции почек.	Тенвир ЕМ не рекомендуется использовать в этой популяции.
Тяжелые нарушения функции почек (КК <30 мл/мин) и пациенты, которые находятся на гемодиализе	Применение препарата не рекомендуется, потому что с помощью комбинированной таблетки нельзя достичь соответствующего уменьшения дозы.	Тенвир ЕМ не рекомендуется использовать в этой популяции.

Пациенты с нарушением функции печени

Не требуется коррекция режима дозирования у пациентов с нарушением функции печени (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата установлена.

Способ применения

Принимать внутрь, предпочтительно во время еды.

у детей младше 18 лет не
СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

25 96Б - 2018

4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Применение для доконтактной профилактики у пациентов с неустановленным или положительным ВИЧ-1-статусом.

Детский возраст до 18 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Передача ВИЧ

Несмотря на то, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии значительно снижает риск передачи инфекции половым путем, нельзя исключать остаточный риск. Необходимо принимать соответствующие меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ.

Пациенты с мутациями ВИЧ-1

Не следует назначать препарат пациентам, ранее получавшим антиретровирусную терапию, с ВИЧ-1, несущим мутацию K65R (см. раздел 5.1).

Общая стратегия профилактики ВИЧ-1

Препарат не всегда эффективен для профилактики инфицирования ВИЧ-1. Неизвестно, сколько времени после начала приема препарата требуется для наступления защитного эффекта.

Препарат следует использовать только для доконтактной профилактики (ДКП) в рамках общей стратегии профилактики ВИЧ-1, включая использование других мер профилактики ВИЧ-1 (например, постоянное и правильное использование презервативов, знание ВИЧ-1 статуса, регулярное обследование на другие инфекции, передающиеся половым путем).

Риск развития резистентности при наличии не выявленной ВИЧ-1 инфекции

Препарат следует использовать только для снижения риска заражения ВИЧ-1 у лиц с подтвержденным ВИЧ-отрицательным статусом (см. раздел 4.3). Лица должны регулярно повторно подтверждать ВИЧ-отрицательный статус (например, по крайней мере каждые 3 месяца) с использованием комбинированного теста на антиген/антитело, на фоне приема препарата для ДКП.

Препарат не заменяет полный режим лечения ВИЧ-1, и у людей с не выявленной инфекцией ВИЧ-1, принимавших только тенофовир с эмтрицитабином выявлялись мутации ВИЧ-1, связанные с резистентностью.

При наличии клинических симптомов, связанных с острой вирусной инфекцией и подозрении на недавнее (менее 1 месяца) воздействие ВИЧ-1, использование препарата необходимо отложить, по меньшей мере, на один месяц, и подтвердить статус ВИЧ-1 до начала ДКП с помощью препарата Тенвир ЕМ.

Важность приверженности

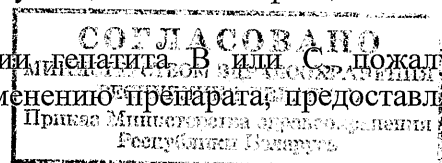
Следует рекомендовать лицам, неинфицированным ВИЧ-1, строго придерживаться рекомендуемой схемы приема препарата. Эффективность препарата в снижении риска заражения ВИЧ-1 тесно коррелирует с приверженностью лечению, о чем свидетельствуют измеряемые концентрации лекарственного средства в крови.

Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В или С

ВИЧ-1 инфицированные пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие антиретровирусную терапию, подвергаются повышенному риску тяжелых и потенциально летальных побочных реакций со стороны печени. Врачи должны обратиться к действующим руководствам по лечению ВИЧ-инфекции у пациентов, дополнительно инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) или вирусом гепатита С (ВГС).

Безопасность и эффективность препарата для ДКП у пациентов с инфекцией ВГВ или ВГС не были установлены.

В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению препарата, предоставляемой



25 966 - 2018

производителем. См. также раздел «Применение совместно с лединасвиром и софосбувиром или софосбувиром и валпатасвиром» ниже.

Тенофовир (дизопроксила фумарат) показан для лечения ВГВ, и эмтрицитабин продемонстрировал активность в отношении ВГВ в фармакодинамических исследованиях, однако безопасность и эффективность их комбинации не была установлена у пациентов с хронической ВГВ инфекцией.

Отмена препарата у пациентов, инфицированных ВГВ, может быть сопровождаться тяжелым обострением гепатита. За пациентами, инфицированными ВГВ, которые прекращают прием препарата, должно вестись тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное, по крайней мере, в течение нескольких месяцев после прекращения лечения препаратом. В случае необходимости может потребоваться возобновление терапии гепатита В. У пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом прекращение лечения не рекомендуется, поскольку возникающее после отмены лечения обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата не была установлена для пациентов, у которых значительные нарушения функции печени являются основным заболеванием. Фармакокинетика тенофовира изучена у пациентов с печеночными нарушениями, и у этих пациентов нет необходимости в коррекции дозы. Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов с печеночными нарушениями не исследовались. Исходя из минимального печеночного метаболизма и почечного пути выведения эмтрицитабина, маловероятно, чтобы пациентам с нарушением функции печени потребовалась коррекция дозы препарата (см. разделы 4.2 и 5.2).

У ВИЧ-1 инфицированных пациентов, у которых раньше были нарушения функции печени, включая хронический активный гепатит, наблюдается повышенная частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и за ними требуется тщательное наблюдение в соответствии со стандартной практикой. При признаках усиления заболевания печени для таких пациентов следует рассмотреть необходимость перерыва в лечении или его отмены.

Влияние на почки и кости у взрослых

Влияние на почки

Эмтрицитабин и тенофовир главным образом выводятся почками путем комбинации клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Сообщалось о почечной недостаточности, нарушениях функции почек, повышенном уровне креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони) при применении тенофовира дизопроксила фумарата (см. раздел 4.8).

Контроль функции почек

Рекомендуется проведение расчета клиренса креатинина у всех пациентов до начала лечения препаратом.

У пациентов без факторов риска развития нарушений функции почек рекомендуется наблюдение за функцией почек (клиренс креатинина и уровень фосфата в сыворотке) после 2 – 4 недель лечения, через 3 месяца лечения и каждые 3 – 6 месяцев после.

Пациентам с риском нарушения функции почек необходимо более частое наблюдение за функцией почек. Смотрите также подраздел «Совместное применение других лекарственных средств» ниже.

Оценка функции почек у ВИЧ-1-инфицированных пациентов

Если уровень фосфата в сыворотке крови $<1,5$ мг/дл ($<0,48$ ммоль/л) или клиренс креатинина снижен до <50 мл/мин у любого пациента, который получает Тенвир ЕМ, следует провести повторную оценку функции почек на протяжении одной недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче. Следует также рассмотреть необходимость прекращения лечения препаратом Тенвир ЕМ пациентов с клиренсом креатинина, сниженным до <50 мл/мин, или с уровнем

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

25.03.2018

фосфата в сыворотке крови, сниженным до <1 мг/дл (0,32 ммоль/л). Прекращение лечения также требуется в случае прогрессирующего снижения функции почек, если другая причина не была выявлена.

Безопасность комбинации тенофовира и эмтрицитабина в отношении влияния на функцию почек исследовалась у пациентов с ВИЧ-1 и нарушением функции почек (КК <80 мл/мин) в ограниченных клинических исследованиях. Для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин рекомендуется коррекция интервала между приёмами (см. раздел 4.2). Данные ограниченных клинических исследований указывают на то, что удлиненные интервалы между приёмами не являются оптимальными и могут приводить к повышенной токсичности и, возможно, несоответствующей реакции. Кроме того, в небольшом клиническом исследовании было определено, что в подгруппе пациентов (КК - 50-60 мл/мин), которые получали тенофовир в комбинации с эмтрицитабином каждые 24 часа, отмечалась в 2-4 раза более высокая экспозиция тенофовира и ухудшение функции почек (см. раздел 5.2). Поэтому при применении препарата пациентами с КК <60 мл/мин нужна тщательная оценка соотношения пользы-риска и тщательное наблюдение за функцией почек. Кроме этого, следует тщательно наблюдать за клинической реакцией на лечение у пациентов, которые получают препарат с продленными интервалами между приёмами. Применение препарата не рекомендуется пациентам с тяжелыми почечными нарушениями (клиренс креатинина <30 мл/мин) и пациентам, которым необходим гемодиализ, так как с комбинированной таблеткой нельзя достичь необходимого уменьшения дозы (см. разделы 4.2 и 5.2).

Оценка функции почек при ДКП

Применение препарата не изучалось у лиц, не инфицированных ВИЧ-1 и КК <60 мл/мин, и поэтому он не рекомендуется к применению в этой популяции. Если уровень фосфата в сыворотке крови $<1,5$ мг/дл (0,48 ммоль/л) или клиренс креатинина снижен до <60 мл/мин у любого пациента, который получает Тенвир ЕМ для доконтактной профилактики, 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 4.8, проксимальная тубулопатия). Следует также рассмотреть необходимость прекращения приема препарата у пациентов с КК, сниженным до <60 мл/мин, или с уровнем фосфата в сыворотке крови, сниженным до <1 мг/мл (0,32 ммоль/л). Прекращение приема препарата также требуется в случае прогрессирующего снижения функции почек, если другая причина не была выявлена.

Влияние на костную ткань

Патологические изменения костной ткани (которые нечасто были одной из причин переломов) могут обуславливаться проксимальной почечной тубулопатией (см. раздел 4.8). При подозрении или выявлении патологических изменений костной ткани следует обратиться за консультацией к соответствующему специалисту.

Лечение ВИЧ-1-инфекции

В ходе 144-недельного контролируемого клинического исследования, в котором сравнивали тенофовира дизопроксила фумарат со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавиренцем у пациентов, которые раньше не получали антриретровирусного лечения, в обеих экспериментальных группах наблюдалось незначительное уменьшение минеральной плотности кости бедра и позвоночника. Уменьшение минеральной плотности кости позвоночника и изменения биомаркеров костной ткани по сравнению с исходными значениями было достоверно большим в группе, которая получала тенофовира дизопроксила фумарат до 144 недель. Снижение минеральной плотности кости бедра были достоверно большим в этой группе до 96 недель. Хотя после 144 недель не наблюдалось повышенного риска переломов или свидетельств клинически существенных отклонений состояния костной ткани от нормы.

В других исследованиях наиболее выраженное снижение минеральной плотности кости наблюдалось у пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат в составе

25.9.65 - 2018

схемы, содержащей усиленный ингибитор протеазы. Следует рассмотреть возможность применения альтернативной схемы лечения для пациентов с остеопорозом, которые подвергаются высокому риску переломов.

Доконтактная профилактика

В клинических исследованиях ВИЧ-неинфицированных лиц наблюдали незначительные снижения МПК. В исследовании с участием 498 мужчин средние изменения МПК, по сравнению с исходным уровнем, через 24 нед колебались от -0,4 до -1% для тазобедренного сустава, позвоночника, шейки бедра и вертела у мужчин, ежедневно получавших эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат в качестве профилактики (n=247) или плацебо (n=251).

Масса тела и метаболические параметры

Масса тела и концентрация липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться во время антиретровирусной терапии. Такие изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. Существуют некоторые доказательства влияния лечения на концентрацию липидов, в то же время отсутствуют убедительные доказательства связи увеличения массы тела с конкретными видами лечения. Следует контролировать концентрацию липидов и глюкозы в крови в соответствии с утвержденными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения обмена липидов следует корректировать в соответствии с клиническими рекомендациями.

Нарушение митохондриальной функции

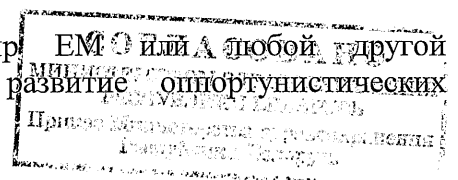
Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий различной степени, которое наиболее выражено при приеме ставудина, диданозина и зидовудина. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному влиянию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

Синдром иммунной реактивации

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммунной недостаточностью на время введения комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические или остаточные оппортунистические патогены, что может вызвать тяжелые клинические состояния или усиление выраженности симптомов. Обычно такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев с начала КАРТ. Соответствующими примерами являются цитомегаловирусный ринит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония *Pneumocystis jirovecii*. Любые воспалительные симптомы следует оценивать и в случае необходимости назначать лечение. Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (таких как болезнь Грейвса), сопровождавших реактивацию иммунитета; однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, которые получают препарат Тензивир, развитие оппортунистических инфекций может продолжаться



25 966 - 2018

инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции, в связи с этим они должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врачей, которые имеют опыт лечения пациентов с заболеваниями, связанными с ВИЧ.

Остеонекроз

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

Совместное применение других лекарственных средств

Следует избегать применения препарата Тенвир ЕМ с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (см. раздел 4.5). Если сопутствующее применение препарата и нефротоксических средств является неизбежным, то рекомендуется еженедельно контролировать функцию почек.

Сообщалось о случаях развития острой почечной недостаточности после начала приема высоких доз или нескольких нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у ВИЧ-1 инфицированных пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат, и с факторами риска нарушения функции почек. В случае совместного применения препарата Тенвир ЕМ с НПВС, необходимо адекватно контролировать функцию почек.

Сообщалось о более высоком риске нарушения функции почек у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат в сочетании с ингибитором ритонавира или кобицистат, усиленный ингибитор протеазы. Для этих пациентов требуется тщательный мониторинг функции почек (см. раздел 4.5). У ВИЧ-1-инфицированных пациентов с факторами риска нарушения функции почек следует тщательно оценить совместное применение фумарата тенофовира дизопроксила с усиленным ингибитором протеазы.

Тенвир ЕМ не следует применять одновременно с другими лекарственными препаратами, которые содержат эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил (в виде фумарата), тенофовира алафенамид или другие аналоги цитидина, такие как ламивудин и (см. раздел 4.5). Тенвир ЕМ не следует применять одновременно с адефовира дипивоксидом.

Применение с ледипасвиром и софосбувиром или софосбувиром и велпатасвиром

Было показано, что совместное применение тенофовира дизопроксила фумарата с ледипасвиром/софосбувиром или софосбувиром/велпатасвиром увеличивает концентрацию тенофовира в плазме, особенно при использовании вместе с режимом терапии ВИЧ, содержащим тенофовира дизопроксила фумарат и фармакокинетический усилитель (ритонавир или кобицистат).

Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с ледипасвиром/софосбувиром или софосбувиром/велпатасвиром и фармакокинетическим усилителем не установлена. Следует учитывать потенциальный риск и пользу, связанные с совместным применением, особенно у пациентов с повышенным риском нарушения функции почек. Пациентов, получающих ледипасвир/софосбувир или софосбувир/велпатасвир одновременно с тенофовира дизопроксила фумаратом и усиленным ингибитором протеазы ВИЧ, следует контролировать для выявления побочных реакций, связанные с приемом тенофовира дизопроксила фумарата.

Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина (см. раздел 4.5). Одновременное применение не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Тройная нуклеозидная терапия

Поступали сообщения о высокой частоте вирусологической неэффективности лечения и появлении резистентности на ранней стадии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, если тенофовира дизопроксила фумарат сочетался с ламивудином и абакавиром, а также с ламивудином и диданозином по схеме введения 1 раз в сутки. Ламивудин и эмтрицитабин

СОГЛАСОВАНО
руководителем подразделения
Республики Беларусь
Ирина Викторовна
Григорьевна

25 966 - 2018

обладают тесным структурным сходством, а также сходной фармакокинетикой и фармакодинамикой. Поэтому такая же проблема может наблюдаться при применении препарата Тенвир ЕМ с третьим нуклеозидным аналогом.

Пожилые пациенты

Препарат не изучался у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет). У лиц старше 65 лет существует высокая вероятность сниженной функции почек, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата Тенвир ЕМ пожилым пациентам.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат содержит лактозу. Не следует принимать Тенвир ЕМ пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости лактозы, синдромом недостаточности лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Поскольку препарат содержит эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат, то любые взаимодействия, характерные для активных веществ, могут иметь место и для комбинированного препарата. Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Фармакокинетика равновесного состояния эмтрицитабина и тенофовира не подвергалась влиянию, если эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат принимались вместе, в сравнении с введением каждого лекарственного препарата отдельно.

Исследования *in vitro* и клинического фармакокинетического взаимодействия показали низкую возможность взаимодействий, опосредованных CYP450, при участии эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата с другими лекарственными средствами.

Совместное применение не рекомендуется

Тенвир ЕМ не следует применять одновременно с другими лекарственными препаратами, которые содержат эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил (в виде фумарата), тенофовира алафенамид или другие аналоги цитидина, такие как ламивудин и (см. раздел 4.). Тенвир ЕМ не следует применять одновременно с адефовира дипивоксилом.

Диданозин: Одновременное применение препарата и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.4 и таблицу 2). При совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата с диданозином отмечалось значимое повышение C_{max} и AUC последнего.

Лекарственные средства, выводимые через почки: Эмтрицитабин и тенофовир в основном выводятся из организма через почки, совместное применение препарата с лекарственными средствами, которые снижают функцию почек или конкурируют за активную канальцевую секрецию (на пример, цидофовир), может увеличить концентрацию в сыворотке крови эмтрицитабина, тенофовира и/или совместно применяемых препаратов.

Следует избегать применения препарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств. Некоторые примеры включают, но не ограничиваются аминогликозидами, амфотерицином В, фоскарметом, ганцикловиром, пентамидином, ванкомицином, цидофовиром или интерлейкином-2 (см. раздел 4.4).

Другие взаимодействия

Взаимодействия между препаратом Тенвир ЕМ или его отдельными компонентами и другими лекарственными препаратами представлены ниже в Таблице 2 (увеличение обозначено «↑», уменьшение – «↓», отсутствие изменений – «↔», два раза в сутки – «b.i.d.» и один раз в сутки – «q.d.»). При наличии данных 90 % доверительный интервал указан в скобках.

Таблица 2. Взаимодействия между препаратом Тенвир ЕМ или его отдельными компонентами и другими лекарственными средствами

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Влияние на уровни препарата, среднее процентное изменение AUC, C _{max} , C _{min} с 90% доверительным интервалом при наличии данных	Рекомендация по совместному применению с препаратом Тенвир ЕМ
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ		
Антиретровирусные		
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/Ритонавир/Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг q.d./100 мг q.d./300 мг q.d.)	Атазанавир: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 - ↓ 3), C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 - ↑ 5), C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 - ↑ 10). Тенофовир: AUC: ↑ 37 %, C _{max} : ↑ 34 %, C _{min} : ↑ 29 %.	Коррекция дозы не рекомендуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром побочные действия, включая почечные нарушения. Необходимо тщательно наблюдать за функцией почек (см. раздел 4.4).
Атазанавир/Ритонавир/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир/Ритонавир/Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг q.d./100 мг q.d./300 мг q.d.)	Дарунавир: AUC: ↔, C _{min} : ↔. Тенофовир: AUC: ↑ 22 %, C _{min} : ↑ 37 %.	Коррекция дозы не рекомендуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром Побочные действия, включая почечные нарушения. Необходимо тщательно наблюдать за функцией почек (см. раздел 4.4).
Дарунавир/Ритонавир/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Лопинавир/Ритонавир/Тенофовира дизопроксила фумарат (400 мг b.i.d./100 мг b.i.d./ 300 мг q.d.)	Лопинавир/Ритонавир: AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↔. Тенофовир: AUC: ↑ 32 % (↑ 25 - ↑ 38), C _{max} : ↔, C _{min} : ↑ 51 % (↑ 37 - ↑ 66).	Коррекция дозы не рекомендуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром побочные действия, включая почечные нарушения. Необходимо тщательно наблюдать за функцией почек (см. раздел 4.4).
Лопинавир/Ритонавир/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Диданозин/Тенофовира дизопроксила фумарат	Одновременное введение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина приводит к 40–60% повышению системной экспозиции к диданозину	Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.4)
Диданозин/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БИЛАРШ
Протокол № 1/2018 от 14.01.2018 г.
г. Бишкек

Ламивудин/Тенофовира дизопроксила фумарат	Ламивудин: AUC: ↓ 3 % (↓ 8 %—↑ 15), C _{max} : ↓ 24 % (↓ 44—↓ 12), C _{min} : НВ. Тенофовир: AUC: ↓ 4 % (↓ 15—↑ 8), C _{max} : ↑ 102 % (↓ 96—↑ 108), C _{min} : НВ.	Ламивудин и препарат Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат не следует применять одновременно (см. раздел 4.4) НДРБ 25965-2018
Эфавиренц/Тенофовира дизопроксила фумарат	Эфавиренц: AUC: ↓ 4 % (↓ 7—↓ 1), C _{max} : ↓ 4 % (↓ 9—↑ 2), C _{min} : НВ. Тенофовир: AUC: ↓ 1 % (↓ 8—↑ 6), C _{max} : ↑ 7 % (↓ 6—↑ 22), C _{min} : НВ.	Коррекция дозы эфавиренца не требуется.
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ		
Средства, действующие на вирус гепатита В (ВГВ)		
Адефовира дипивоксил /Тенофовира дизопроксила фумарат	Адефовира дипивоксил: AUC: ↓ 11 % (↓ 14—↓ 7), C _{max} : ↓ 7 % (↓ 13—↓ 0), C _{min} : НВ. Тенофовир: AUC: ↓ 2 % (↓ 5—↑ 0), C _{max} : ↓ 1 % (↓ 7—↑ 6), C _{min} : НВ.	Адефовира дипивоксил и препарат Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат не следует вводить одновременно (см. раздел 4.4)
Средства, действующие на вирус гепатита С (ВГС)		
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.) ¹	Ледипасвир: AUC: ↑ 96 % (↑ 74—↑ 121), C _{max} : ↑ 68 % (↑ 54—↑ 84), C _{min} : ↑ 118 % (↑ 91—↑ 150). Софосбувир: AUC: ↔, C _{max} : ↔. GS-331007 ² : AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↑ 42 % (↑ 34—↑ 49).	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном введении тенофовира дизопроксила фумарата, ледипасвира/ софосбувира и атазанавира/ ритонавира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе почечные нарушения. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с ледипасвиром/софосбувиром и фармакокинетическим

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

25 985 - 2018

	<p>Атазанавир: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↑ 63 % (↑ 45–↑ 84). Ритонавир: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↑ 45 % (↑ 27–↑ 64). Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Тенофовир: AUC: ↔, C_{max}: ↑ 47 % (↑ 37–↑ 58), C_{min}: ↑ 47 % (↑ 38–↑ 57).</p>	<p>усилителем (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек, если отсутствуют другие варианты лечения (см. раздел 4.4).</p>
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)¹</p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Софосбувир: AUC: ↓ 27 % (↓ 35–↓ 18), C_{max}: ↓ 37 % (↓ 48–↓ 25). GS-331007²: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Дарунавир: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Ритонавир: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↑ 48 % (↑ 34–↑ 63). Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Тенофовир: AUC: ↑ 50 % (↑ 42–↑ 59), C_{max}: ↑ 64 % (↑ 54–↑ 74), C_{min}: ↑ 59 % (↑ 49–↑ 70).</p>	<p>Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном введении тенофовира дизопроксила фумарата, ледипасвира/ софосбувира и дарунавира/ ритонавира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе почечные нарушения. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с ледипасвиром/ софосбувиром и фармакокинетическим усилителем (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек, если отсутствуют другие варианты лечения (см. раздел 4.4).</p>
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Эфавиренц/ Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)</p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↓ 34 % (↓ 41–↓ 25), C_{max}: ↓ 34 % (↓ 41–↑ 25), C_{min}: ↓ 34 % (↓ 43–↑ 24). Софосбувир: AUC: ↔, C_{max}: ↔. GS-331007²: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p>	<p>Коррекция дозы не требуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе почечные нарушения. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).</p>

25 966 - 2018

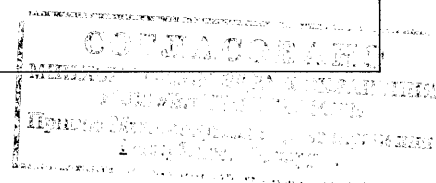
	<p>Эфавиренц: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p> <p>Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 98 % (↑ 77–↑ 123), C_{max}: ↑ 79 % (↑ 56–↑ 104), C_{min}: ↑ 163 % (↑ 137–↑ 197).</p>	
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Рилпивирин/Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/25 мг/300 мг q.d.)</p>	<p>Ледипасвир: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p> <p>Софосбувир: AUC: ↔, C_{max}: ↔.</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p> <p>Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p> <p>Рилпивирин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑ 40 % (↑ 31–↑ 50), C_{max}: ↔, C_{min}: ↑ 91 % (↑ 74–↑ 110).</p>	<p>Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе почечные нарушения. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).</p>
<p>Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Долутегравир (50 мг q.d.) + Эмтрицитабин/Тенофови ра дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔, C_{max}: ↔.</p> <p>GS-331007² AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p> <p>Ледипасвир: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p> <p>Долутегравир AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p> <p>Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔.</p>	<p>Коррекция дозы не требуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе почечные нарушения. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4)</p>

СОГЛАСОВАНО
Министерство здравоохранения
Республики Беларусь
Принято: 25.09.2018 г. № 18/2018
Исполнитель: И.И.И.

	Тенофовир: AUC: ↑ 65 % (↑ 59–↑ 71), C _{max} : ↑ 61 % (↑ 51–↑ 72), C _{min} : ↑ 115 % (↑ 105–↑ 126).	25966 - 2018
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔, C _{max} : ↔, GS-331007 ² : AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↑ 42 % (↑ 37–↑ 49). Велпатасвир: AUC: ↑ 142 % (↑ 123– ↑ 164), C _{max} : ↑ 55 % (↑ 41–↑ 71), C _{min} : ↑ 301 % (↑ 257–↑ 350). Атазанавир: AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↑ 39 % (↑ 20–↑ 61). Ритонавир: AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↑ 29 % (↑ 15–↑ 44). Эмтрицитабин: AUC: ↔, C _{max} : ↔, C _{min} : ↔. Тенофовир: AUC: ↔, C _{max} : ↑ 55 % (↑ 43–↑ 68), C _{min} : ↑ 39 % (↑ 31–↑ 48).	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном введении тенофовира дизопроксила фумарата, софосбувира/велпатасвира и атазанавира/ритонавира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе почечные нарушения. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с софосбувиром/велпатасвиром и фармакокинетическим усилителем (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек, если отсутствуют другие варианты лечения (см. раздел 4.4)
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 28 % (↓ 34–↓ 20) C _{max} : ↓ 38 % (↓ 46–↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % (↓ 35–↓ 11) C _{min} : ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном введении тенофовира дизопроксила фумарата, софосбувира/велпатасвира и дарунавира/ритонавира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе почечные нарушения. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с софосбувиром/велпатасвиром и фармакокинетическим усилителем (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Эту комбинацию следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек (см. раздел 4.4).

25 965 - 2018

	C_{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39 % (↑ 33–↑ 44) C_{max} : ↑ 55 % (↑ 45–↑ 66) C_{min} : ↑ 52 % (↑ 45–↑ 59)	
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 мг/200 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 29 % (↓ 36–↓ 22), C_{max} : ↓ 41 % (↓ 51–↓ 29). GS-331007 ² : AUC: ↔, C_{max} : ↔, C_{min} : ↔. Велпатасвир: AUC: ↔, C_{max} : ↓ 30 % (↓ 41–↓ 17), C_{min} : ↑ 63 % (↑ 43–↑ 85). Лопинавир: AUC: ↔, C_{max} : ↔, C_{min} : ↔. Ритонавир: AUC: ↔, C_{max} : ↔, C_{min} : ↔. Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max} : ↔, C_{min} : ↔. Тенофовир: AUC: ↔, C_{max} : ↑ 42 % (↑ 27–↑ 57), C_{min} : ↔.	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном введении тенофовира дизопроксила фумарата, софосбувира/велпатасвира и лопинавира/ритонавира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе почечные нарушения. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с софосбувиром/велпатасвиром и фармакокинетическим усилителем (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек (см. раздел 4.4).
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Ралтегравир (400 мг b.i.d) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔, C_{max} : ↔. GS-331007 ² : AUC: ↔, C_{max} : ↔, C_{min} : ↔. Велпатасвир: AUC: ↔, C_{max} : ↔, C_{min} : ↔. Ралтегравир: AUC: ↔, C_{max} : ↔, C_{min} : ↓ 21 % (↓ 58–↑ 48). Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max} : ↔, C_{min} : ↔. Тенофовир: AUC: ↑ 40 % (↑ 34–↑ 45), C_{max} : ↑ 46 % (↑ 39–↑ 54), C_{min} : ↑ 70 % (↑ 61–↑ 79).	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе почечные нарушения. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).



25.965 - 2.01.8

<p>Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Эфавиренц/ Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔, C_{max}: ↑ 38 % (↑ 14–↑ 67). GS-331007²: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Велпатасвир: AUC: ↓ 53 % (↓ 61–↓ 43), C_{max}: ↓ 47 % (↓ 57–↓ 36), C_{min}: ↓ 57 % (↓ 64–↓ 48). Эфавиренц: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Тенофовир: AUC: ↑ 81 % (↑ 68–↑ 94), C_{max}: ↑ 77 % (↑ 53–↑ 104), C_{min}: ↑ 121 % (↑ 100–↑ 143).</p>	<p>Совместное применение софосбувира/велпатасвира и эфавиренца может снизить концентрацию велпатасвира в плазме. Совместное применение софосбувира/велпатасвира и схем, содержащих эфавиренц, не рекомендуется.</p>
<p>Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Рилпивирин/Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/25 мг/300 мг q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔, C_{max}: ↔. GS-331007²: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Велпатасвир: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Рилпивирин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Тенофовир: AUC: ↑ 40 % (↑ 34–↑ 46), C_{max}: ↑ 44 % (↑ 33–↑ 55), C_{min}: ↑ 84 % (↑ 76–↑ 92).</p>	<p>Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе почечные нарушения. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).</p>

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

<p>Софосбувир/ Велпатасвир/ Воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг+ 100 мг q.d.)³ + Дарунавир (800 мг q.d.) + Ритонавир (100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔, C_{max}: ↓ 30%, C_{min}: НП. GS-331007²: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: НП. Велпатасвир: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Воксилапревир: AUC: ↑ 143%, C_{max}: ↑ 72%, C_{min}: ↑ 300%. Дарунавир: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↓ 34%. Ритонавир: AUC: ↑ 45%, C_{max}: ↑ 60%, C_{min}: ↔. Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Тенофовир: AUC: ↑ 39%, C_{max}: ↑ 48%, C_{min}: ↑ 47%.</p>	<p>Повышенные концентрации тенофовира в плазме в результате совместного введения тенофовира дизопроксила, софосбувира/ велпатасвира/ воксилапревира и дарунавира/ритонавира могут усиливать побочные реакции, связанные с тенофовиром дизопроксидом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила при использовании с софосбувиром/ велпатасвиром/ воксилапревиром и фармакокинетическим энхансером (например, ритонавиром или кобициклатом) не была установлена. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).</p>
<p>Софосбувир (400 мг q.d.) + Эфавиренц/ Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔, C_{max}: ↓ 19 % (↓ 40–↑ 10). GS-331007²: AUC: ↔, C_{max}: ↓ 23 % (↓ 30–↑ 16). Эфавиренц: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Эмтрицитабин: AUC: ↔, C_{max}: ↔, C_{min}: ↔. Тенофовир: AUC: ↔, C_{max}: ↑ 25 % (↑ 8–↑ 45), C_{min}: ↔.</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
<p>Рибавирин/Тенофовира дизопроксила фумарат</p>	<p>Рибавирин: AUC: ↑ 26 % (↑ 20–↑ 32), C_{max}: ↓ 5 % (↓ 11–↑ 1), C_{min}: НВ</p>	<p>Коррекция дозы рибавирина не требуется.</p>

25 986 - 2018

Средства, действующие на вирус герпеса		
Фамцикловир/ Эмтрицитабин	Фамцикловир: AUC: ↓ 9 % (↓ 16–↓ 1), C _{max} : ↓ 7 % (↓ 22–↑ 11), C _{min} : НВ. Эмтрицитабин: AUC: ↓ 7 % (↓ 13–↓ 1), C _{max} : ↓ 11 % (↓ 20–↑ 1), C _{min} : НВ.	Коррекция дозы фамцикловира не требуется.
Противомикобактериальные		
Рифампицин/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Тенофовир: AUC: ↓ 12 % (↓ 16–↓ 8), C _{max} : ↓ 16 % (↓ 22–↓ 10), C _{min} : ↓ 15 % (↓ 12–↓ 9).	Коррекция дозы не требуется.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Норгестимат/ Этинилэстрадиол/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Норгестимат: AUC: ↓ 4 % (↓ 32–↑ 34), C _{max} : ↓ 5 % (↓ 27–↑ 24), C _{min} : НВ. Этинилэстрадиол: AUC: ↓ 4 % (↓ 9–↑ 0), C _{max} : ↓ 6 % (↓ 13–↑ 0), C _{min} : ↓ 2 % (↓ 9–↑ 6).	Коррекция дозы норгестимата/этинилэстрадиола не требуется.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Такролимус/ Тенофовира дизопроксила фумарат/Эмтрицитабин	Такролимус: AUC: ↑ 4 % (↓ 3–↑ 11), C _{max} : ↑ 3 % (↓ 3–↑ 9), C _{min} : НВ. Эмтрицитабин: AUC: ↓ 5 % (↓ 9–↓ 1), C _{max} : ↓ 11 % (↓ 17–↓ 5), C _{min} : НВ. Тенофовир: AUC: ↑ 6 % (↓ 1–↑ 13), C _{max} : ↑ 13 % (↑ 1–↑ 27), C _{min} : НВ.	Коррекция дозы такролимуса не требуется.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон/Тенофовира дизопроксила фумарат	Метадон: AUC: ↑ 5 % (↓ 2–↑ 13). C _{max} : ↑ 5 % (↓ 3–↑ 14). C _{min} : НВ.	Коррекция дозы метадона не требуется.

НВ = не вычислено.

НП = не применимо

¹ Данные получены при одновременном введении с ледипасвиром/софосбувиром. Неодновременное (с интервалом 12 часов) введение дало сходные результаты.

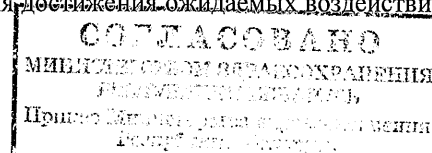
² Основной циркулирующий метаболит софосбувира.

³ Исследование проводилось с добавлением воксилапревира 100 мг для достижения ожидаемых воздействий воксилапревира у пациентов с ВГС-инфекцией.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Большой объем данных о беременных женщинах (более 1000 случаев беременности) указывает на отсутствие пороков развития или фетальную / неонатальную токсичность, связанную с приемом эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата. Исследования на животных не указывают на прямые или опосредованные влияния эмтрицитабина или тенофовира дизопроксила на беременность, развитие плода или



25 965 - 2018

постнатальное развитие. При необходимости возможно применение препарата во время беременности.

Кормление грудью.

Эмтрицитабин и тенофовир выделяются в грудное молоко. Недостаточно информации о влиянии эмтрицитабина и тенофовира на новорожденных/младенцев. Поэтому препарат не следует применять во время кормления грудью.

Рекомендуется, чтобы ВИЧ-инфицированные женщины ни при каких обстоятельствах не кормили грудью во избежание передачи ВИЧ ребенку.

Фертильность

Нет данных об эффектах комбинации эмтрицитабина и тенофовира в исследованиях у человека. Исследования у животных не указывают на вредное воздействие эмтрицитабина или тенофовира дизопроксила на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования, касающиеся влияния на способность управлять автомобилем и использования механизмов, не проводились. Но пациенты должны быть проинформированы, что во время лечения как эмтрицитабином, так и тенофовира дизопроксила фумаратом, сообщалось о головокружении.

4.8 Нежелательные эффекты

Краткое описание профиля безопасности

ВИЧ-1 инфекция: в открытом рандомизированном клиническом исследовании у взрослых (GS-01-934) наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях, как тошнота (12 %) и диарея (7 %), которые, возможно или вероятно, были связаны с применением комбинации эмтрицитабина и/или тенофовира дизопроксила фумарата (см. раздел 5.1). Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата в данном исследовании соответствовал предыдущему опыту, полученному в отношении таких веществ, каждое из которых применялось вместе с другими антиретровирусными средствами.

Доконтактная профилактика: в ходе двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 2830 неинфицированных ВИЧ-1 взрослых лиц, которые получали комбинацию эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата 1 раз в сутки в качестве ДКП, никаких новых нежелательных реакций, в связи с приемом препарата выявлено не было. Пациентов наблюдали в среднем в течение 71 и 87 недель соответственно. Наиболее частой нежелательной реакцией в группе приема комбинации эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата одного из исследований была головная боль (1%).

Зарегистрированные в клинических исследованиях и пострегистрационном наблюдении ВИЧ-1 инфицированных пациентов нежелательные реакции с возможным отношением к лечению компонентами препарата Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат приводятся ниже по классам систем органов и частоте. В рамках каждой группы по частоте нежелательных реакции приведены в порядке уменьшения серьезности. Побочные действия по частоте определяются как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – нейтропения; нечасто – анемия².

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – аллергические реакции.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – гипофосфатемия¹; часто – гипергликемия, гипертриглицеридемия; нечасто – гипокалиемия¹; редко – лактацидоз.

Психические нарушения: часто – бессонница, anomальные сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружения.

25 96Б - 2018

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – диарея, тошнота, рвота; часто – повышение уровня амилазы, включая повышение уровня амилазы поджелудочной железы, повышение уровня липазы сыворотки, боль в животе, диспепсия, вздутие живота, метеоризм; нечасто – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке, гипербилирубинемия, повышение уровня трансаминазы; редко – стеатоз печени, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь; часто – везикулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, зуд, крапивница, изменение цвета кожи (повышенная пигментация)²; нечасто – ангионевротический отек¹.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто – повышенный уровень креатинкиназы; нечасто – рабдомиолиз¹, мышечная слабость¹; редко – остеомалация (проявляется как боль в костях и нечасто является одной из причин переломов)^{1,3}, миопатия¹.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – повышенный уровень креатинина, протеинурия, проксимальная почечная тубулопатия, включая синдром Фанкони; редко – почечная недостаточность (острая и хроническая), острый тубулярный некроз, нефрит (включая острый интерстициальный нефрит)³, нефрогенный несахарный диабет.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – астения; часто – боль.

¹ Данная нежелательная реакция может развиваться вследствие проксимальной почечной тубулопатии. Не считается, что оно имеет причинную связь с тенофовира дизопроксила фумаратом при отсутствии данного состояния.

² При применении эмтрицитабина у детей сообщения об анемии поступали часто, а о нарушении пигментации кожи (усиленной пигментация) – очень часто.

³ Данная нежелательная реакция была установлена во время пострегистрационного наблюдения, но не регистрировалась ни в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях с участием взрослых ни в клинических исследованиях с применением эмтрицитабина с участием ВИЧ-инфицированных детей, ни в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, ни в расширенной программе доступа к тенофовиру дизопроксила фумарату. Категория частоты определялась методом статистического расчета, исходя из общего числа пациентов, получавших эмтрицитабин в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (n=1 563) или тенофовир дизопроксила фумарат в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и в расширенной программе доступа (n=7 319).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Поскольку прием препарата может привести к нарушению функции почек, рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел 4.4). Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала или отмечалось улучшение после отмены тенофовира. Тем не менее, у некоторых пациентов, отмена тенофовира приводила к неполному восстановлению сниженного уровня КК. Пациенты с риском развития почечной недостаточности (например, пациенты с исходным риском почечной недостаточности, сопутствующая ВИЧ-инфекция, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами) находятся в группе повышенного риска неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену тенофовира (см. раздел 4.4).

Лактацидоз

Сообщалось о случаях развития лактатацидоза при применении тенофовира дизопроксила отдельно или в сочетании с другими антиретровирусными препаратами. У пациентов с предрасполагающими факторами, например, пациентов с декомпенсированным заболеванием печени или пациентов, получающих сопутствующие препараты, вызывающие лактатацидоз, повышен риск развития тяжелого лактатацидоза во время лечения тенофовиром дизопроксилом, включая летальный исход.

Взаимодействие с диданозином

25 985 - 2018

Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется, так как это приводит к повышению системной концентрации диданозина на 40-60%, что может увеличивать риск развития побочных реакций, связанных с приемом диданозина (см. раздел 4.5). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактатацидоза, иногда с летальным исходом.

Метаболические параметры

Масса тела и концентрация липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться во время антиретровирусной терапии (см. раздел 4.4).

Синдром иммунной реактивации

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса); однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения (см. раздел 4.4).

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 4.4).

Другие особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку тенофовира дизопроксил может вызывать поражение почек, пациентам с нарушением функции почек, принимающим данный препарат, рекомендуется тщательное наблюдение за функцией почек (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС

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

Обострения гепатита после прекращения лечения

У ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующей инфекцией ВГВ отмечались клинические и лабораторные признаки обострения гепатита после прекращения лечения (см. раздел 4.4).

Сообщение о нежелательных реакциях

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

4.9 Передозировка

В случае передозировки за пациентом необходимо наблюдать относительно проявлений токсичности (см. раздел 4.8) и, если необходимо, применять стандартное поддерживающее лечение.

До 30% дозы эмтрицитабина и приблизительно 10% дозы тенофовира могут быть выведены с помощью гемодиализа. Неизвестно, выводится ли эмтрицитабин или тенофовир путем перитонеального диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

25.965-2018

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

Код АТХ: J05AR03.

Механизм действия

Эмтрицитабин - это нуклеозидный аналог цитидина. Тенофовира дизопроксила фумарат превращается *in vivo* в тенофовир, аналог нуклеозидмонофосфата (нуклеотид) аденозина монофосфата. Как эмтрицитабин, так и тенофовир проявляют специфическую активность по отношению к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и вирусу гепатита В. Эмтрицитабин и тенофовир фосфорилируются под действием клеточных ферментов с образованием эмтрицитабина трифосфата и тенофовира дифосфата, соответственно. В исследованиях *in vitro* было показано, что и эмтрицитабин, и тенофовир могут быть полностью фосфорилированы при одновременном присутствии в клетках. Эмтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат конкурентно ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1, что приводит к прекращению синтеза цепи ДНК.

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

Противовирусная активность *in vitro*

При использовании комбинации эмтрицитабина и тенофовира *in vitro* отмечался синергизм противовирусной активности. В исследованиях комбинированного применения препарата с ингибиторами протеаз ВИЧ и с нуклеозидными и ненуклеозидными аналогами ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 отмечались аддитивные или синергические эффекты.

Резистентность

In vitro: В исследованиях *in vitro* и у некоторых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, наблюдалась резистентность к эмтрицитабину или тенофовиру в связи с развитием мутаций M184V/I или K65R, соответственно.

Эмтрицитабин-резистентные вирусы с мутацией M184V/I были кросс-резистентными к ламивудину, но сохраняли чувствительность к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину. Мутация K65R может также быть отобрана абакавиром или диданозином и приводит к сниженной чувствительности к этим средствам, а также к ламивудину, эмтрицитабину и тенофовиру. Пациентам с ВИЧ-1, которые имеют мутацию K65R, следует избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата. Кроме того, замещение K70E в обратной транскриптазе ВИЧ-1 было отобрано тенофовиром и приводит к низкоуровневой пониженной восприимчивости к абакавиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру. ВИЧ-1, экспрессирующий три или более мутаций, связанных с аналогом тимидина (thymidine analogue associated mutations - TAMs), которые включали мутацию обратной транскриптазы M41L или L210W, проявлял сниженную чувствительность к тенофовира дизопроксила фумарату.

In vivo - лечение ВИЧ-1: В ходе открытого рандомизированного клинического исследования (GS-01-934) у пациентов, которые раньше не получали лечения антиретровирусными препаратами, генотипирование проводилось на изолятах ВИЧ-1 из плазмы крови всех пациентов с подтвержденной ВИЧ РНК > 400 копий/мл на 48, 96 или 144 неделе, либо на момент преждевременного прекращения введения исследуемого препарата. По состоянию на 144 неделю:

- мутация M184V/I развилась в 2 из 19 (10,5%) изолятов, полученных от пациентов в группе приема комбинации эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат/эфавиренц, и в 10 из 29 (34,5%) изолятов, проанализированных у пациентов группы приема комбинации ламивудин/зидовудин/эфавиренц (значение $p < 0,05$, сравнение по точному критерию Фишера среди всех пациентов группы приема эмтрицитабин+тенофовира дизопроксила фумарат, со всеми пациентами группы приема ламивудин/зидовудин);

25 966 - 2018

- ни один из проанализированных вирусов не содержал мутаций K65R или K70E;
- генотипическая резистентность к эфавиренцу, главным образом мутация K103N, развилась у вируса, полученного от 13 из 19 (68%) пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат/эфавиренц, в сравнении с 21 из 29 (72%) пациентов в группе сравнения.

Доконтактная профилактика in vivo: образцы плазмы из 2 клинических исследований субъектов, неинфицированных ВИЧ-1, iPrEx и Partners PrEP, были проанализированы на 4 варианта ВИЧ-1, экспрессирующих аминокислотные замещения (т.е. K65R, K70E, M184V и M184I), которые потенциально обеспечивают вирусу резистентность к тенофовиру или эмтрицитабину. В клиническом исследовании iPrEx ни один вариант ВИЧ-1, экспрессирующий K65R, K70E, M184V или M184I, не был обнаружен во время сероконверсии среди субъектов, инфицированных ВИЧ-1 после включения в испытание. У 3 из 10 испытуемых, у которых была острая ВИЧ-инфекция при включении в испытание, были обнаружены ВИЧ-мутации M184I и M184V у 2 из 2 пациентов в группе приема препарата и у 1 из 8 пациентов в группе приема плацебо.

В клиническом исследовании Partners PrEP не было выявлено ни одного варианта ВИЧ-1 с экспрессией K65R, K70E, M184V или M184I во время сероконверсии среди субъектов, инфицированных ВИЧ-1 во время исследования. У 2 из 14 испытуемых, у которых была острая ВИЧ-инфекция при включении в испытание, мутация K65R была обнаружена у 1 из 5 пациентов ВИЧ-инфицированных в группе приема 245 мг тенофовира дизопроксила (в виде фумарата), а мутация M184V (связанная с резистентностью к эмтрицитабину) была обнаружена у 1 из 3 ВИЧ-инфицированных субъектов в группе приема препарата.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Одна таблетка, содержащая эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат, биоэквивалентна одной твердой желатиновой капсуле эмтрицитабина 200 мг и одной таблетке тенофовира дизопроксила фумарата 245 мг, покрытой пленочной оболочкой. После перорального приема препарата здоровыми добровольцами эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат быстро всасываются, а тенофовира дизопроксила фумарат превращается в тенофовир. Максимальные концентрации эмтрицитабина и тенофовира наблюдаются в сыворотке в диапазоне от 0,5 до 3 часов после введения натошак. Прием препарата с едой приводил к задержке достижения максимальных концентраций тенофовира приблизительно на три четверти часа и увеличению значений AUC и C_{max} тенофовира приблизительно на 35% и 15%, соответственно, при приеме с пищей с высоким или низким содержанием жиров по сравнению с приемом натошак. Для оптимизации всасывания тенофовира рекомендуется принимать препарат вместе с пищей.

Распределение

После внутривенного введения объем распределения эмтрицитабина и тенофовира составлял около 1,4 л/кг и 800 мл/кг, соответственно. После перорального введения эмтрицитабина или тенофовира дизопроксила фумарата эмтрицитабин и тенофовир широко распределяются во всем организме. *In vitro* связывание эмтрицитабина с белками плазмы крови человека составляло <4% и не зависело от концентрации в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл. Связывание тенофовира с белком плазмы или с белком сыворотки *in vitro* составляло менее 0,7% и 7,2%, соответственно, в диапазоне концентраций тенофовира от 0,01 до 25 мкг/мл.

Биотрансформация

Метаболизм эмтрицитабина ограничен. Биотрансформация эмтрицитабина включает окисление тиоловой части с образованием 3'-сульфоксид диастереомеров (приблизительно 9% от дозы) и соединение с глюкуроновой кислотой с образованием 2'-О- глюкуронида (приблизительно 4% дозы). Исследования *in vitro* показали, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами ферментов CYP450. Ни

25 966 - 2018

эмтрицитабин, ни тенофовир не ингибировали *in vitro* лекарственный метаболизм, опосредованный любой из основных изоформ CYP450 человека, принимающих участие в биотрансформации препаратов. Также эмтрицитабин не ингибировал уридин-5'-дифосфоглюкуронил трансферазу - фермент, ответственный за глюкуронидацию.

Элиминация

Эмтрицитабин главным образом выводится почками при полном определении достигнутой дозы в моче (приблизительно 86%) и фекалиях (приблизительно 14%). 13% дозы эмтрицитабина определялись в моче в виде трех метаболитов. Системный клиренс эмтрицитабина в среднем составлял 307 мл/мин. Период полувыведения эмтрицитабина после перорального введения составляет около 10 часов.

Тенофовир главным образом выводится через почки посредством фильтрации и активной канальцевой секреции, при этом после внутривенного введения приблизительно 70-80% дозы выводится с мочой в неизменном виде. Кажущийся клиренс тенофовира составляет около 307 мл/мин. Почечный клиренс был оценен в приблизительно 210 мл/мин, что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что канальцевая секреция является важной частью выведения тенофовира. После перорального введения период полувыведения тенофовира составляет около 12-18 часов.

Пожилые пациенты

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

Пол

Фармакокинетика эмтрицитабина и тенофовира у пациентов мужского и женского пола идентична.

Этническое происхождение

Не обнаружено клинически значимых различий фармакокинетики эмтрицитабина у представителей разных этнических групп. Особенности фармакокинетики тенофовира у представителей разных этнических групп не изучались.

Дети

Фармакокинетические исследования комбинации эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата не проводились у детей и подростков (в возрасте до 18 лет). Фармакокинетика тенофовира в равновесном состоянии оценивалась у 8 ВИЧ-инфицированных подростков (в возрасте от 12 до 18 лет) с массой тела ≥ 35 кг и у 23 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 12 лет. Достигнутая концентрация тенофовира в плазме у этих пациентов детского возраста, получавших перорально суточную дозу тенофовира дизопроксила 245 мг (в виде фумарата) или 6,5 мг/кг массы тела тенофовира дизопроксила (в виде фумарата) до максимальной дозы 245 мг была схожа с концентрацией, достигнутой у взрослых, получавших суточную дозу тенофовира дизопроксила 245 мг (в виде фумарата). Исследования фармакокинетики тенофовира дизопроксила (в виде фумарата) у детей в возрасте до 2 лет не проводились. В целом, фармакокинетика эмтрицитабина у младенцев, детей и подростков (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет) сходна с таковой у взрослых.

Ожидается, что фармакокинетика эмтрицитабина и тенофовира (в виде тенофовира дизопроксила) будет аналогичной у ВИЧ-1-инфицированных и неинфицированных подростков, исходя из аналогичного воздействия эмтрицитабина и тенофовира на ВИЧ-1 инфицированных подростков и взрослых, а также аналогичных воздействий эмтрицитабина и тенофовира у ВИЧ-1 инфицированных и неинфицированных взрослых.

Нарушения функции почек

Существуют ограниченные данные по фармакокинетике эмтрицитабина и тенофовира у пациентов с почечными нарушениями после одновременного введения отдельных монопрепаратов или в составе комбинированного препарата. Параметры фармакокинетики главным образом определялись после введения разовых доз эмтрицитабина 200 мг или тенофовира дизопроксила 245 мг пациентам,

неинфицированным ВИЧ, с разной степенью почечных нарушений. Степень почечных нарушений определялась в соответствии с исходными значениями клиренса креатинина (КК) (нормальная функция почек при КК > 80 мл/мин; легкие нарушения при КК = 50-79 мл/мин; умеренные нарушения при КК = 30-49 мл/мин и тяжелые нарушения при КК = 10-29 мл/мин).

Средняя (%CV) экспозиция к эмтрицитабину увеличивалась с 12 (25%) мкг*час/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 20 (6%) мкг*час/мл, 25 (23%) мкг*час/мл и 34 (6%) мкг*час/мл у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, соответственно. Средняя (%CV) экспозиция к тенофовиру увеличивалась с 2 185 (12%) мкг*час/мл у пациентов с нормальной функцией почек до 3 064 (30%) мкг*час/мл, 6 009 (42%) мкг*час/мл и 15 985 (45%) мкг*час/мл у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, соответственно.

Ожидается, что увеличенный интервал дозирования препарата у пациентов с умеренными почечными нарушениями приведет в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек к большим пиковым концентрациям в плазме крови и более низким уровням C_{min} . У пациентов с терминальной стадией заболевания почек (end-stage renal disease - ESRD), которым необходим гемодиализ, экспозиция препарата значительно увеличивалась в течение 72 часов до 53 (19%) мкг*час/мл эмтрицитабина и в течение 48 часов до 42 857 (29%) нг*час/мл тенофовира.

Прием тенофовира дизопроксила фумарата в комбинации с эмтрицитабином 1 раз в сутки у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50-60 мл/минуту) приводил к 2-4 разовому повышению экспозиции тенофовира и ухудшению функции почек.

Фармакокинетика эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата у детей с нарушением функции почек не изучалась.

Нарушения функции печени

Фармакокинетика препарата у пациентов с нарушением функции печени не исследовалась. Фармакокинетика эмтрицитабина не изучалась у пациентов, неинфицированных вирусом гепатита типа В (ВГВ), с разной степенью печеночной недостаточности. В целом, фармакокинетика эмтрицитабина у инфицированных ВГВ пациентов была аналогичной фармакокинетике у здоровых лиц и ВИЧ-инфицированных пациентов.

Разовая доза 245 мг тенофовира дизопроксила применялась у пациентов, не инфицированных ВИЧ, с разной степенью нарушений функции печени, которая определялась соответственно классификации Чайлд-Пью-Тюркотт (ЧПТ). Параметры фармакокинетики тенофовира существенно не изменялись у пациентов с нарушениями печени, что указывало на отсутствие потребности в коррекции дозы для этих пациентов. Средние (%CV) значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ тенофовира составляли 223 (34,8%) нг/мл и 2 050 (50,8%) нг*час/мл соответственно у здоровых добровольцев, в сравнении с 289 (46,0%) нг/мл и 2 310 (43,5%) нг*час/мл у пациентов с умеренными нарушениями функции печени, и 305 (24,8%) нг/мл и 2 740 (44,0%) нг*час/мл у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

5.3 Данные доклинической безопасности

Эмтрицитабин: доклинические данные по эмтрицитабину не выявили особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности при повторных дозах, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для размножения и развития.

Тенофовира дизопроксил: доклинические исследования фармакологии безопасности тенофовира дизопроксила не выявили особой опасности для человека. Исследования токсичности при повторных дозах на крысах, собаках и обезьянах при уровнях воздействия, превышающих или равных уровням клинического воздействия, и, возможно,

относящихся к клиническому применению, включают токсичность для почек и костей и снижение концентрации фосфата в сыворотке. Остеотоксичность была диагностирована как остеомалация (у обезьян) и снижение МПК (у крыс и собак). Остеотоксичность у молодых взрослых крыс и собак наблюдалась при ≥ 5 -кратном воздействии у детей или взрослых пациентов; она возникала у ювенильных инфицированных обезьян при очень высоких дозах после подкожного введения (≥ 40 -кратная концентрация у пациентов). Результаты исследований, проведенных на крысах и обезьянах, показали, что произошло уменьшение связанного с веществом всасывания фосфата в кишечнике с возможным вторичным снижением МПК.

Исследования генотоксичности выявили положительные результаты в анализе лимфомы мыши *in vitro*, двусмысленные результаты в одном из штаммов, использованных в тесте Эймса, и слабо положительные результаты в тесте UDS в первичных гепатоцитах крысы. Однако он был отрицательным в анализе микроядер костного мозга мышей *in vivo*.

Исследования канцерогенности при пероральном введении на крысах и мышах выявили только низкую частоту опухолей двенадцатиперстной кишки при чрезвычайно высокой дозе у мышей. Эти опухоли вряд ли будут иметь отношение к людям.

Исследования репродуктивной токсичности на крысах и кроликах не выявили влияния на показатели спаривания, фертильности, беременности или параметров плода. Однако тенофовира дизопроксил снижал индекс жизнеспособности и вес щенков в перинатальном и постнатальном исследовании токсичности при дозах, токсичных для матери.

Комбинация эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила: исследования генотоксичности и токсичности при повторных дозах в течение одного месяца или менее с комбинацией этих двух компонентов не выявили обострения токсикологических эффектов по сравнению с исследованиями отдельных компонентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Состав ядра таблетки: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат, крахмал прежелатинизированный 1500, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

Состав оболочки: лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), триацетин, краситель индигокармина алюминиевый лак (E132).

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток вместе с влагопоглотителем в банке из полиэтилена высокой плотности с крышкой из полиэтилена высокой плотности. Одну банку вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купровича, д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64
production@academpharm.by

НД РБ

25 965 - 2018

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
18/07/2831

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 06 июля 2018 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

08/2021

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте
<http://www.rceth.by>

