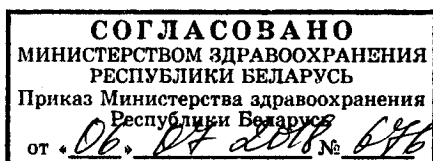


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

**Тенвир ЕМ**

**Торговое название:** Тенвир ЕМ

**Общая характеристика**

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

**Описание:** Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой голубого цвета.

**Состав:** 1 таблетка содержит:

**активное вещество:** 200 мг эмтрицитабина, 300 мг тенофовира дизопроксил фумарата (эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила);

**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат, крахмал прежелатинизированный 1500, кроскармеллоза натрия, магния стеарат;

**состав оболочки:** Opadry Blue II 32K80963 (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), триацетин, краситель индигокармина алюминиевый лак (E132)).

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой

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

**Код АТХ:** J05AR03

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

**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.

Эмтрицитабин и тенофовир 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 дизопроксила фумарата *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 тенофовиrom 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);
- ни один из проанализированных вирусов не содержал мутации 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.

*Предэкспозиционная 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.

## **Фармакокинетика**

### **Всасывание**

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 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.

### **Выведение**

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.

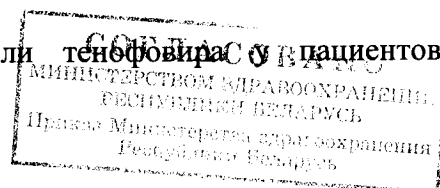
Тенофовир главным образом выводится через почки посредством фильтрации и активной канальцевой секреции, при этом после внутривенного введения приблизительно 70-80% дозы выводится с мочой в неизменном виде. Кажущийся клиренс тенофовира составляет около 307 мл/мин. Почечный клиренс был оценен в приблизительно 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.

### **Фармакокинетика у отдельных групп пациентов**

#### **Пожилые пациенты**

Фармакокинетические исследования эмтрицитабина или тенофовира у пожилых 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*

Фармакокинетика тенофовира в равновесном состоянии оценивалась у 8 ВИЧ-инфицированных подростков (в возрасте от 12 до 18 лет) с массой тела  $\geq 35$  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 пероральную 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.

#### *Нарушения функции почек*

Существуют ограниченные данные по фармакокинетики 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.

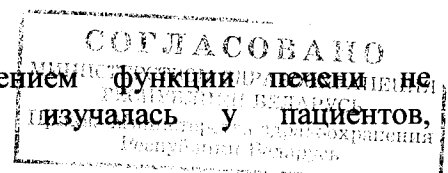
Ожидается, что увеличенный интервал дозирования препарата у пациентов с умеренными почечными нарушениями приведет в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек к большим пиковым концентрациям в плазме крови и более низким уровням  $C_{min}$ . У пациентов с терминальной стадией заболевания почек (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



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.

### **Показания к применению**

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

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

### **Способ применения и дозировка**

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.

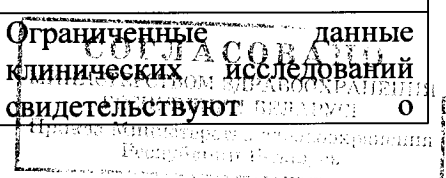
##### ***Нарушения функции почек***

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся из организма вместе с мочой, поэтому у пациентов с нарушением функции почек повышается AUC эмтрицитабина и тенофовира (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Препарат следует применять у пациентов с 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**

<b>Степень нарушения функции почек</b>	<b>Лечение ВИЧ-1 инфекции</b>	<b>Профилактика ВИЧ-1 инфекции</b>
Легкие нарушения функции почек (КК 50-80 мл/мин)	Ограниченные клинические данные свидетельствуют о	Ограниченные клинические данные исследований свидетельствуют о



	целесообразности приема препарата один раз в сутки.	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.

#### *Нарушения функции печени*

Не требуется коррекция режима дозирования у пациентов с нарушением функции печени (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

#### *Дети*

Безопасность и эффективность применения препарата у детей младше 18 лет не установлена.

#### Способ применения

Принимать внутрь, предпочтительно во время еды.

#### **Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ).

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

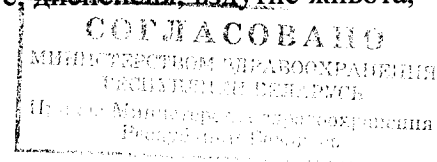
*Нарушения со стороны иммунной системы:* часто – аллергические реакции.

*Нарушения метаболизма и питания:* очень часто – гипофосфатемия; часто – гипергликемия, гипертриглицеридемия; нечасто – гипокалиемия; редко – лактацидоз.

*Психические нарушения:* часто – бессонница, аномальные сновидения.

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

*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 аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансфераты (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); нечасто – ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:* очень часто – повышенный уровень креатинкиназы; нечасто – рабдомиолиз, мышечная слабость; редко – остеомалация (проявляется как боль в костях и нечасто является одной из причин переломов), миопатия.

*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), нефрогенный несахарный диабет.

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

#### Описание отдельных побочных реакций

##### Нарушение функции почек

Поскольку прием препарата может привести к нарушению функции почек, рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел «Меры предосторожности»). 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 «Меры предосторожности»).

##### Взаимодействие с диданозином

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактацидоза, иногда с летальным исходом.

##### Метаболические параметры

Масса тела и концентрация липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться во время антиретровирусной терапии (см. раздел «Меры предосторожности»).

##### Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические 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 «Меры предосторожности»).

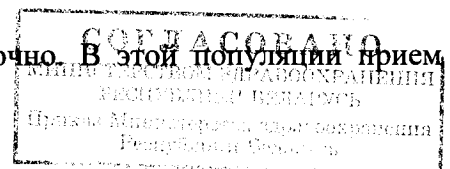
##### Остеонекроз

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 «Меры предосторожности»).

##### Дети

Данных по безопасности для детей до 18 лет недостаточно. В этой популяции прием препарата противопоказан.

##### Другие особые группы пациентов



### *Пациенты с нарушением функции почек*

Поскольку тенофовир может вызывать поражение почек, пациентам с нарушением функции почек, принимающим данный препарат, рекомендуется постоянный контроль функции почек (см. разделы «Меры предосторожности» и «Способ применения и дозировка»).

### *Ко-инфекция 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.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ.

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

Детский возраст до 18 лет.

## **Передозировка**

В случае передозировки за пациентом необходимо наблюдать относительно проявлений токсичности (см. раздел «Побочное действие») 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.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследование взаимодействия проведено 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 дизопроксила (в виде фумарата), тенофовира алафенамид или другие аналоги цитидина, такие как ламивудин и (см. раздел «Меры предосторожности»). Тенвир ЕМ не следует применять одновременно с адефовира дипивоксилом.

Диданозин: Одновременное применение препарата и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Меры предосторожности»). При совместном применении А-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 «Меры предосторожности»).

#### Взаимодействия эмтрицитабина

In vitro эмтрицитабин не ингибировал метаболизм, опосредованный любой из следующих изоформ CYP450 человека: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Эмтрицитабин не ингибировал активность фермента, ответственного за глюкуронидацию.

Нет клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при совместном назначении эмтрицитабина с индинавиром, зиновудином, ставудином или фамцикловиром.

На данный момент не существует клинического опыта одновременного применения эмтрицитабина и аналогов цитидина. Таким образом, для лечения ВИЧ-инфекции Тенвир ЕМ не следует принимать в комбинации с ламивудином или зальцитабином (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### Взаимодействия, касающиеся тенофовира

Одновременное назначение ламивудина, индинавира, эфавиренца, нелфинавира или саквинавира (усиленного ритонавира) вместе с тенофовира дизопроксила фумаратом не вызывало клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Если тенофовира дизопроксила фумарат применялся с лопинавиром/ритонавиром, изменений в фармакокинетике лопинавира и ритонавира не наблюдалось. Значение AUC тенофовира увеличивалось приблизительно на 30%, если тенофовира дизопроксила фумарат применялся с лопинавиром/ритонавиром. Более высокие концентрации тенофовира могут усиливать нежелательные явления, связанные с тенофовиром, включая почечные нарушения.

Если тенофовира дизопроксила фумарат применялся с атазанавиром, наблюдалось уменьшение концентраций атазанавира (уменьшение на 25% и 40% AUC и  $C_{\min}$ , соответственно, в сравнении с атазанавиром в дозе 400 мг). Если ритонавир добавлялся к атазанавиру, негативное влияние тенофовира на  $C_{\min}$  атазанавира было значительно меньше, в то время как уменьшение значения AUC оставалось тем же (уменьшение на 25% и 26% AUC и  $C_{\min}$ , соответственно, в сравнении с атазанавиром/ритонавиром 300/100 мг). Одновременное введение атазанавира/ритонавира с тенофовиром приводило к увеличению на 37% и 29% AUC и  $C_{\min}$  тенофовира, соответственно. Более высокие концентрации тенофовира могут усиливать нежелательные явления, связанные с тенофовиром, включая почечные нарушения.

Тенофовир выводится почками, как путем фильтрации, так и активной секреции через транспортеры органических анионов человека 1 (human organic anion transporter 1 - hOAT1). Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата с другими лекарственными препаратами, которые также активно выводятся через анионные транспортеры (например, с цидофовиром), может вызывать повышение концентрации тенофовира или лекарственного препарата, который применяется одновременно. Тенофовира дизопроксила фумарат не оценивался у пациентов, которые получали нефротоксические лекарственные средства (например аминогликозиды, амфотерицин В,

фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2). Следует избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств. Если одновременного применения тенофовира дизопроксила фумарата и нефротоксических препаратов избежать невозможно, нужно проводить еженедельное наблюдение за функцией почек. Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и метадона, рибавирина, рифампицина, адефовира дипивоксила или гормональных контрацептивов норгестимата/этинил эстрадиола не приводило к какому-либо фармакокинетическому взаимодействию.

#### Взаимодействия, касающиеся комбинации тенофовира и эмтрицитабина

Одновременное применение такролимуса с комбинированным средством эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат не приводило к каким-либо клинически значимым взаимодействиям.

### **Меры предосторожности**

#### Общие

**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 ВИЧ-1, несущие мутации

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

#### 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 предэкспозиционной профилактики (ПрЭП) 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 «Противопоказания»). 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 ПрЭП.

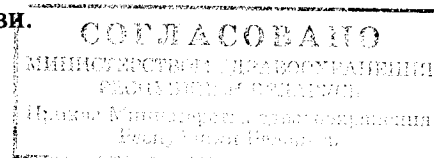
Препарат не заменяет полный режим лечения ВИЧ-1, и у людей с не выявленной инфекцией ВИЧ-1, принимавших только тенофовир с эмтрицитабином выявлялись мутации ВИЧ-1, связанные с резистентностью.

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 ПрЭП 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 ПрЭП 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 производителем. См. также раздел «Применение совместно с ледипасвиром 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. раздел «Фармакокинетика»).

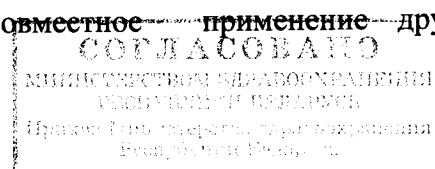
У ВИЧ-1 инфицированных пациентов, у которых раньше были нарушения функции печени, включая хронический активный гепатит, наблюдается повышенная частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и за ними требуется тщательное наблюдение в соответствии со стандартной практикой.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

#### Нарушения функции почек

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 «Побочное действие»). 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.



Если уровень фосфата в сыворотке крови  $< 1,5$  мг/дал ( $0,48$  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 фосфата в сыворотке крови, сниженным до  $< 1$  мг/мл ( $0,32$  ммоль/л). Прекращение лечения также требуется в случае прогрессирующего снижения функции почек, если другая причина не была выявлена.

### Влияние на костную ткань

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 костей наблюдалось у пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат в составе схемы, содержащей усиленный ингибитор протеазы. Следует рассмотреть возможность применения альтернативной схемы лечения для пациентов с остеопорозом, которые подвергаются высокому риску переломов.

#### 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

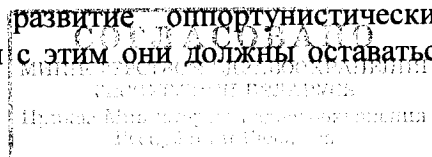
Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий различной степени, которое наиболее выражено при приеме ставудина, диданозина и зидовудина. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному влиянию 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 восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммунной недостаточностью на время введения комбинированной антиретровирусной терапии (combination antiretroviral therapy - CART) 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 CART. 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 Тенвир ЕМ или любой другой антиретровирусный препарат, может продолжаться развитие оппортунистических 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 комбинированной антиретровирусной терапии (CART). 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. 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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 дизопроксила (в виде фумарата), тенофовира алафенамид или другие аналоги цитидина, такие как ламивудин и (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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

Одновременное применение не рекомендуется, поскольку оно приводит к 40-60% повышению системной концентрации диданозина, что может увеличивать риск развития связанных с диданозином побочных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактатацидоза, иногда с летальным исходом. Одновременное введение тенофовира дизопроксила

фумарата и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, что, возможно, обусловлено внутриклеточным взаимодействием, повышающим уровень фосфорилированного (то есть активного) диданозина. Уменьшение дозы диданозина до 250 мг при совместном применении с тенофовира дизопроксила фумаратом, были связаны с сообщениями о высокой частоте вирусологической неэффективности лечения при приеме некоторых исследованных комбинаций.

#### 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 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 Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

### **Применение при беременности и в период кормления грудью**

#### *Беременность.*

Небольшой объем данных о беременных женщинах (от 300 до 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 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.

### **Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами**

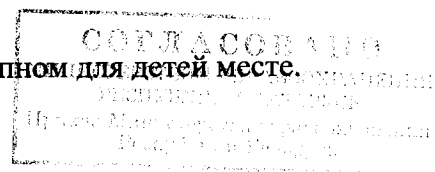
Исследования, касающиеся влияния на способность управлять автомобилем и использования механизмов, не проводились. Но пациенты должны быть проинформированы, что во время лечения как эмтрицитабином, так и тенофовира дизопроксила фумаратом, сообщалось о головокружении.

### **Упаковка**

По 30 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности. Одну банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.



**Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Предприятие-производитель**

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,

д. 5, корп.3, Республика Беларусь,

тел./факс 8(017) 268-63-64

