

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭМТРИЦИТАБИН КАНОН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эмтрицитабин Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: эмтрицитабин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: эмтрицитабин 200,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный 12,00 мг, кремния диоксид коллоидный 2,0 мг, кроскармеллоза натрия 12,0 мг, лактоза безводная 120,00 мг, магния стеарат 4,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 40,0 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай 20А28380 белый 12,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 4,05 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 4,05 мг, тальк 2,40 мг, титана диоксид 1,50 мг.

Описание: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: J05AF09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Противовирусная активность

Противовирусная активность эмтрицитабина относительно лабораторных и донорских штаммов ВИЧ-1 оценивалась на колониях клеток лимфобластоидов (клеточная линия MAGI-CCR5) и мононуклеарных клеток периферической крови. EC_{50} (EC_{50} - концентрация

117778

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006051-210120
СОГЛАСОВАН

препарата, необходимая для подавления 50% вирусов), находилась в диапазоне от 0,0013 до 0,64 мкмоль (0,0003-0,158 мг/мл).

Эмтрицитабин проявил противовирусную активность относительно культуры клеток подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F и G (EC₅₀ составила 0,007-0,075 мкмоль) и показал выборочное угнетающее действие на некоторые штаммы ВИЧ-2 (EC₅₀ составила 0,007-1,5 мкмоль).

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

Противовирусная активность эмтрицитабина *in vivo* изучалась в двух клинических исследованиях, в которых пациенты получали монотерапию эмтрицитабином в дозе 25-400 мг в сутки в течение 10-14 дней. Наблюдался дозозависимый противовирусный эффект со средним снижением РНК ВИЧ-1 на 1,3 log₁₀ в дозе 25 мг 1 раз в сутки и на 1,7 log₁₀ и 1,9 log₁₀ в дозе 200 мг один или два раза в сутки.

Резистентность

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

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

Анализ на резистентность выделенных штаммов ВИЧ-1 проводился у всех пациентов с подтвержденной вирусологической неудачей (РНК ВИЧ-1 >400 копий/мл к неделе 144 или ранее), участвующих в клиническом исследовании и получавших эмтрицитабин, тенофовир и эфавиренз либо зидовудин/ламивудин и эфавиренз. Наиболее часто наблюдались мутации резистентности к эфавирензу, количество которых было схожим между группами лечения. Мутация аминокислотной замены M184V, ассоциированная с

117778

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006051-210120

СОГЛАСОВАН

резистентностью к эмтрицитабину и ламивудину, наблюдалась у 2 из 19 пациентов, получавших эмтрицитабин и тенофовир, и у 10 из 19 пациентов, получавших ламивудин/зидовудин. На основе стандартного генотипического анализа на протяжении 144-недельного исследования 934 ни у одного пациента не выявлено мутации ВИЧ-1 K65R.

Перекрестная резистентность

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

Фармакокинетика

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

Абсорбция и биодоступность

После перорального введения эмтрицитабин быстро всасывается, достигая пика концентрации через 1-2 часа. После многократного перорального приема 200 мг эмтрицитабина 20 ВИЧ-инфицированными пациентами устойчивая максимальная плазменная концентрация эмтрицитабина (C) составила 1.8 ± 0.7 мкг/мл и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составила $10,0 \pm 3.1$ мкг•ч/мл. Средняя устойчивая концентрация в плазме через 24 часа после приема была равна 0,09 мкг/мл. При пероральном применении эмтрицитабина в виде таблетки натоцак абсолютная биодоступность составляет 93%. После многократного введения эмтрицитабина в диапазоне доз 25-200 мг фармакокинетические показатели увеличивались пропорционально возрастанию дозы.

117778

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006951-210120

СОГЛАСОВАН

Влияние пищи на всасывание

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

Распределение

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

Кажущийся объем распределения после внутривенного введения эмтрицитабина составил $1.4 \pm 0,3$ л/кг, что свидетельствует о распространении препарата по всему организму через внутри- и внеклеточные жидкости.

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* было показано, что эмтрицитабин не ингибирует изоферменты системы CYP 450. Биотрансформация эмтрицитабина включает окисление тиоловой группы с образованием 3-сульфоксид диастереомеров (примерно 9% дозы) и конъюгацию с глюкуроновой кислотой с образованием 2-О-глюкуронида (примерно 4% дозы). Другие метаболиты не были идентифицированы.

Выведение

После введения радиоактивно меченого ^{14}C -эмтрицитабина примерно 86% его выделяется с мочой и примерно 14% - с калом. 13% введенной дозы было обнаружено в моче в виде предполагаемых метаболитов.

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

Общая скорость выведения эмтрицитабина составляет 307 мл/мин. После перорального приема период полувыведения эмтрицитабина составляет около 10 часов.

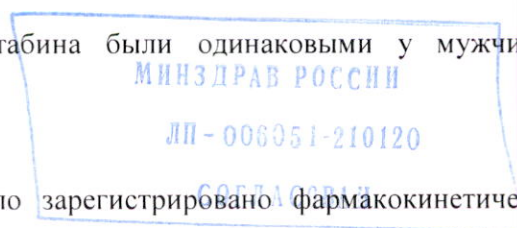
Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

Фармакокинетические показатели эмтрицитабина были одинаковыми у мужчин и женщин.

Раса

При использовании эмтрицитабина не было



различий среди представителей разных расовых групп.

Пожилый возраст

Данные по фармакокинетике эмтрицитабина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Заболевания печени

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

Детский возраст

Фармакокинетика эмтрицитабина у детей (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет) сопоставима с таковой у взрослых. Основываясь на показателях АUC, было показано, что применение эмтрицитабина у детей в дозе 6 мг/кг (максимальная доза 200 мг) обеспечивает схожие плазменные концентрации у взрослых пациентов, принимающих препарат в рекомендуемой дозе 200 мг. Также было проведено открытое несравнительное исследование, в ходе которого изучались фармакокинетические параметры эмтрицитабина у 20 новорожденных, чьи матери были ВИЧ-инфицированными. В течение первых трёх месяцев жизни (с 1 недели жизни до 3 месяцев) дети получили два 4-дневных курса эмтрицитабина в дозе 3 мг/кг в сутки. Эта доза составляла половину от одобренной дозы для младенцев старше 4 месяцев жизни (6 мг/кг). Полученные плазменные концентрации (АUC) у младенцев до 3 месяцев были подобны наблюдаемым у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей старше 4 месяцев при применении эмтрицитабина в дозе 6 мг/кг.

Заболевания почек

При исследовании фармакокинетического профиля эмтрицитабина у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (> 80 мл/мин - нормальная функция почек, без снижения СКФ; 50-80 мл/мин - легкое снижение СКФ; 30-49 мл/мин - умеренное снижение СКФ; < 30 мл/мин - тяжелое снижение СКФ; < 15 мл/мин - терминальная почечная недостаточность, требующая проведение гемодиализа) было показано, что показатели плазменной концентрации и рассчитанное значение АUC препарата обратно пропорциональны уровню клиренса креатинина. Так, у пациентов с нормальной функцией почек среднее значение \pm стандартное отклонение концентрации эмтрицитабина было $11,8 \pm 2,9$ мкг \cdot ч/мл, у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью снижения СКФ – $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$, $34,0 \pm 2,1$ мкг \cdot ч/мл соответственно.

Показания к применению

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

117778

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006951-210120

СОГЛАСОВАН

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эмтрицитабину и другим компонентам препарата.
- Период грудного вскармливания.
- Пациенты с массой тела менее 33 кг (для данной лекарственной формы).
- Одновременное применение с комбинированными препаратами, содержащими эмтрицитабин, а также ламивудин, залцитабин.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания*Беременность*

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

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

Исследования на животных не показали влияния эмтрицитабина на фертильную функцию.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые: рекомендованная доза - 1 таблетка 200 мг внутрь 1 раз в сутки.

Пациенты с массой тела более 33 кг, которые могут проглотить целую таблетку: рекомендованная доза - 1 таблетка 200 мг внутрь 1 раз в сутки.

В случаях, когда опоздание в приеме очередной дозы эмтрицитабина составило менее 12 часов, следует принять пропущенную дозу как можно скорее, далее возобновить обычный режим приема препарата. Если опоздание в приеме эмтрицитабина составило более 12

часов, то пропущенную дозу принимать не следует, необходимо принять следующую дозу и возобновить график приема препарата.

При возникновении рвоты в течение часа после приема эмтрицитабина, необходимо повторно принять эмтрицитабин в назначенной дозе. Если рвота возникла более чем через 1 час после приема препарата, необходимости в приеме дополнительной дозы нет, прием следующей дозы происходит согласно предписанному графику.

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Таблица 1. Коррекция дозы эмтрицитабина у пациентов с почечной недостаточностью

	Клиренс креатинина, мл/мин			
	>50 мл/мин	30-49 мл/мин	15-29 мл/мин	<15 мл/мин или гемодиализ*
Таблетка 200 мг	200 мг каждые 24ч	200мг каждые 48ч	200 мг каждые 72ч	200 мг каждые 96ч

*Если прием эмтрицитабина приходится на день гемодиализа, препарат принимают за 12 часов до сеанса.

Безопасность и эффективность данных рекомендаций по коррекции интервалов между приемами препарата у пациентов с почечной недостаточностью не была клинически оценена. У этих пациентов следует проводить постоянный контроль функции почек. Данные о дозировании эмтрицитабина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на других формах диализа, отсутствуют.

У детей коррекция интервала приема таблетки эмтрицитабина должна проводиться по тем же принципам, что и у взрослых.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о коррекции режима дозирования у пациентов с нарушениями функции печени отсутствуют. Тем не менее, на основании сведений о незначительном метаболизме эмтрицитабина и его экскреции почками, необходимость в коррекции дозы у данной

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006051-210120

СОГЛАСОВАН

117778

популяции пациентов представляется маловероятной.

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

Пожилые пациенты

Применение эмтрицитабина у пациентов старше 65 лет не изучалось. Препарат у данной категории пациентов следует применять с осторожностью, вследствие возможного снижения выделительной функции печени.

Побочное действие

Краткое описание профиля безопасности

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

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

Также сообщалось об обострении гепатита у пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В при отмене терапии эмтрицитабином (см. раздел «Особые указания»).

Анализ нежелательных реакций осуществлен на основании данных трех клинических исследований применения эмтрицитабина у взрослых (N=1479) и трех клинических исследований - у детей (N=169). Взрослые участники применяли эмтрицитабин в составе комбинированной антиретровирусной терапии. Нежелательные реакции с потенциальной (или, как минимум, возможной) связью с лечением приводятся ниже по классам систем органов и частоте. В рамках каждой группы по частоте нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности. Нежелательные реакции по частоте определяются как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Таблица 2. Нежелательные реакции, связанные с приемом эмтрицитабина, согласно данным проведенных клинических исследований и пострегистрационному анализу.

Классы систем органов и частота	Нежелательные реакции
--	------------------------------

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006051-210120
СОГЛАСОВАН

117778

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

¹Для получения дополнительной информации, обратитесь к представленному описанию в данном разделе.

²Анемия часто и изменение цвета кожи (усиление пигментации) очень часто регистрировались при применении эмтрицитабина детьми.

³Нежелательная реакция была установлена во время пострегистрационного исследования, но не наблюдалась во время рандомизированных контролируемых клинических исследований о применении эмтрицитабина ВИЧ-инфицированными взрослыми и детьми. Категория частоты была установлена по статистическим расчетам на основе общего количества пациентов, принимавших эмтрицитабин в рамках рандомизированных контролируемых исследований (n = 1563).

Описание отдельных нежелательных реакций



117778

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

Липиды, липодистрофия и метаболические нарушения

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия и гиперлактатемия (см. раздел «Особые указания»).

Комбинированная антиретровирусная терапия сопровождалась перераспределением жировой ткани в организме ВИЧ-инфицированных пациентов (липидистрофия), включая уменьшение выраженности подкожной жировой клетчатки на конечностях и лице, увеличение объема внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофию молочных желез и накопление жира в дорсоцервикальной области («горб буйвола») (см. раздел «Особые указания»).

Синдром восстановления иммунитета

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

Остеонекроз

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

Дети

Оценка нежелательных реакций у детей основывалась на результатах трех клинических исследований (N=169, при этом 123 ребенка получали лечение впервые, 46 - повторно). ВИЧ-инфицированные дети в возрасте от 4 месяцев до 18 лет получали лечение эмтрицитабином в составе комбинированной антиретровирусной терапии. Среди перечня нежелательных реакций (табл. 2) у детей по сравнению со взрослыми чаще наблюдались анемия (9,5%) и изменение цвета кожи (усиление пигментации) (31,8%).

Другие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследование эмтрицитабина среди пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось.

Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметь пониженную почечную функцию, поэтому во время лечения эмтрицитабином этой популяции необходимо соблюдать особую осторожность (см. раздел «Способ применения и режим дозирования»).

Пациенты с нарушением функции почек

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

ВИЧ и гепатит В

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

Обострение гепатита после отмены лечения

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

Передозировка

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

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением для выявления возможных признаков интоксикации. В случае необходимости применяется стандартная поддерживающая терапия.

С помощью гемодиализа выводится около 30% эмтрицитабина в течение 3-часового периода гемодиализа. Не изучена возможность выведения эмтрицитабина с помощью перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследование возможных лекарственных взаимодействий проводилось только у взрослых.

In vitro, эмтрицитабин не подавлял метаболизм препаратов, который осуществляется через одну из человеческих изоформ цитохрома CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Эмтрицитабин не ингибировал процесс глюкуронизации, осуществляемый посредством фермента уридин-5'-дифосфоглюкуронилтрансферазы. На основании этих данных и

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006951-210120
СОГЛАСОВАНА

117778

известного пути выведения эмтрицитабина возможность потенциального взаимодействия эмтрицитабина с другими лекарственными препаратами через систему цитохрома СYP невелика.

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

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

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

Особые указания

Общие

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

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

Отсутствует опыт применения эмтрицитабина у пациентов с неэффективностью текущего режима терапии или с неэффективностью нескольких режимов терапии. Следует соблюдать осторожность при назначении нового режима терапии пациентам с неэффективностью ранее проведенной терапии.

Лактатацидоз/гепатомегалия со стеатозом

При применении аналогов нуклеозидов, в том числе эмтрицитабина, в виде монотерапии или совместно с другими антиретровирусными препаратами, были сообщения о возникновении лактатацидоза и выраженного увеличения печени со стеатозом, включая летальные случаи. Большинство таких случаев наблюдалось у женщин. Ожирение и применение нуклеозидов длительного действия могут являться факторами риска. С особой осторожностью следует применять аналоги нуклеозидов у пациентов с известными факторами риска при заболевании печени, однако такие случаи были зарегистрированы у пациентов и без наличия известных факторов риска. При появлении у пациента клинических или лабораторных признаков лактатацидоза или явной гепатотоксичности

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006951-210120

СОГЛАСОВАН

117778

(которые могут включать увеличение печени и стеатоз даже при отсутствии выраженного повышения уровня трансаминаз), лечение препаратом следует прекратить.

Оппортунистические инфекции

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

Нарушение функции почек

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

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

Нарушение функции печени

У пациентов, в анамнезе которых есть указания на наличие печеночной недостаточности, включая пациентов с хроническим активным гепатитом, увеличивается риск возникновения нарушений функции печени при проведении комбинированной антиретровирусной терапии. Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В и С при приеме нескольких антиретровирусных препаратов, находятся в группе повышенного риска неблагоприятного влияния на печень с возможным летальным исходом. За такими пациентами должно вестись тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное.

В случае обострения заболеваний печени у таких пациентов должна быть рассмотрена возможность прерывания или отмены лечения.

Пациенты, одновременно инфицированные ВИЧ и вирусом гепатита В

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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006951-210120
СОГЛАСОВАН

117778

наблюдаются при терапии ламивудином. YMDD-мутации обуславливают резистентность к эмтрицитабину и ламивудину.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам перед началом антиретровирусной терапии рекомендуется провести анализ на наличие хронического гепатита В. Сообщалось о выраженном резком обострении гепатита В у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и HBV, которые прекратили применять эмтрицитабин. У пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и HBV, которые прекратили применение эмтрицитабина, функцию печени следует контролировать клиническими и лабораторными методами, по крайней мере, на протяжении нескольких месяцев. При необходимости следует начать лечение гепатита В. У пациентов с тяжелым заболеванием печени (циррозом) не рекомендуется прекращать лечение, поскольку возникшее после отмены терапии обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки

У пациентов, при применении комбинированной антиретровирусной терапии, наблюдали перераспределение подкожно-жировой клетчатки, включая потерю подкожной жировой клетчатки на конечностях и лице, увеличение объема внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофию молочных желез и накопление жира в дорсоцервикальной области («горб буйвола»), а также повышение концентрации липидов в сыворотке и уровня глюкозы в крови. Следует отметить, что такие нежелательные реакции, которые часто называют липодистрофией, могут наблюдаться при применении всех препаратов из классов ингибиторов протеазы и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, накопленные данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти нежелательные реакции. Повышенный риск липодистрофии обусловлен индивидуальными факторами, такими как стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст пациентов, и факторами, связанными с лекарственным препаратом, такими как большая продолжительность антиретровирусной терапии и вызванные этим нарушения метаболизма. Механизм развития и долгосрочные эффекты данных изменений неизвестны. Клиническое обследование должно включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани и организме. Следует обращать внимание на показатели липидов сыворотки крови натошак и на уровень глюкозы в крови. Дислипидемию следует корректировать в соответствии с клиническими рекомендациями.

Синдром восстановления иммунитета

Сообщалось о синдроме восстановления иммунитета у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, включающую эмтрицитабин. В

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-006051-210120

СОГЛАСОВАНО

117778

начальной фазе комбинированного антиретровирусного лечения у пациентов, иммунная система которых реагирует на лечение, возможно развитие воспалительной реакции на замедленные или остаточные оппортунистические инфекции (инфекции, вызванные *Mycobacterium avium*, цитомегаловирусная инфекция, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (PCP), или туберкулез), что может потребовать дальнейшего обследования и лечения.

Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (например, болезнь Грейвса, полимиозит, синдром Гийена-Барре), возникновение которых происходило на фоне восстановления иммунитета. Однако время появления данных заболеваний значительно варьирует и может наблюдаться через много месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Хотя этиология остеонекроза считается многофакторной (включая использование глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, наличие тяжелой иммуносупрессии, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза регистрировались особенно часто у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией или при длительном приеме комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обращаться за консультацией к врачу при появлении ломоты или боли в суставах, скованности в суставах или затруднениях в движении.

Митохондриальная дисфункция

In vitro и in vivo было показано, что нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий различной степени. Поступали сообщения о развитии митохондриальных дисфункций у ВИЧ-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов. Основными нежелательными явлениями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти явления часто носят кратковременный характер. Поступали сообщения о некоторых неврологических нарушениях, которые начинались позднее (гипертония, судороги, поведенческие нарушения). На сегодняшний день неизвестно, являются ли неврологические нарушения временными или постоянными. Все дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию нуклеозидных или нуклеотидных аналогов, даже ВИЧ-негативные новорожденные, в случае проявления соответствующих признаков или симптомов должны находиться под тщательным клинико-лабораторным наблюдением и пройти тщательное обследование на предмет возможного наличия митохондриальных изменений. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению ВИЧ-положительными беременными женщинами антиретровирусной

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006051-210120

СОГЛАСОВАНО

117778

терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Информация для пациентов

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

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

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

Применение у особых групп пациентов

Дети

Эффективность и безопасность применения эмтрицитабина у пациентов в возрасте от 4 месяцев до 18 лет изучалась в 3 клинических исследованиях. Препарат вводился 169 инфицированным пациентам. Фармакокинетика эмтрицитабина изучалась также на 20 новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Все новорожденные были ВИЧ-негативными по окончании исследования. Однако этих данных недостаточно для оценки эффективности эмтрицитабина в качестве профилактики передачи вируса от матери ребенку, а также лечения ВИЧ-инфицированных новорожденных детей.

Пожилый возраст

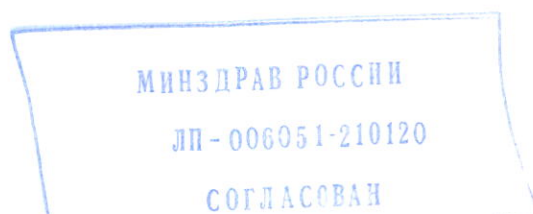
В клинических исследованиях эмтрицитабина не участвовало достаточного количества лиц в возрасте 65 лет и старше для определения различий в ответе на терапию между ними и лицами более молодого возраста. Следует с осторожностью подбирать дозу для пожилых пациентов, учитывая большую частоту нарушений функции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

Нарушение функции почек

Рекомендовано увеличение интервала между приемами препарата у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин или с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей диализа (см. раздел «Способы применения и режим дозирования»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводились специальные исследования влияния эмтрицитабина на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Однако, при оценке способности пациента управлять транспортными средствами и другими механизмами,



117778

необходимо принимать во внимание его общее состояние и характер нежелательных реакций, связанных с приемом препарата. Пациенты должны быть проинформированы о возможном головокружении при лечении эмтрицитабином, при возникновении которого следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

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

По 30, 60 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена высокой плотности с крышкой навинчиваемой из полипропилена, обеспечивающей защиту от детей, или в банку из полиэтилена высокой плотности с крышкой натягиваемой из полиэтилена низкой плотности, или в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия (состав полимера: 25 % ПЭНД + 75 % ПЭВД), или в банку из полиэтилентерефталата с крышкой навинчиваемой из полипропилена. Допустимо для контроля первого вскрытия использовать термоусадочную пленку из поливинилхлорида.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок или по 1 банке полимерной вместе с инструкцией по применению в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63

www.canonpharma.ru

Владелец регистрационного удостоверения

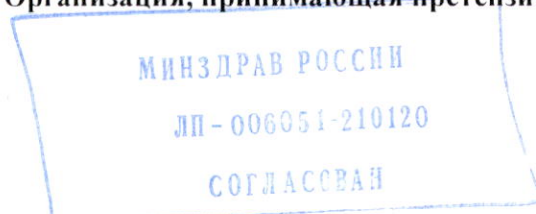
ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63

www.canonpharma.ru

Организация, принимающая претензии потребителей



117778

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Директор департамента по регуляторным вопросам,
клиническим исследованиям и разработкам новых ЛС
ЗАО «Канонфарма продакшн»

О.А. Лисакович



117778