МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛП - 003536 - 290316

Тенофовир + эмтрицитабин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тенофовир + эмтрицитабин

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Тенофовир + эмтрицитабин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активные вещества:

эмтрицитабин	200 мг
тенофовир дизопроксил фумарат	300 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро таблетки:

прежелатинизированный крахмал	105,0 мг
лактозы моногидрат	80,0 мг
микрокристаллическая целлюлоза	245,0 мг
кроскармеллоза натрия	60,0 мг
магния стеарат	10,0 мг

Оболочка:

Опадрай II белый 32К18425	30,0 мг
- лактозы моногидрат	12,183 мг
- гипромеллоза	8,526 мг
- титана диоксид	6,855 мг
- триацетин	2,436 мг

Описание

Капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

На одной стороне выдавлено «I», на другой «37».

На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AR03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Тенофовир + эмтрицитабин - это комбинированный препарат с фиксированной дозой эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата.

Эмтрицитабин - нуклеозидный аналог цитидина. Тенофовира дизопроксила фумарат превращается *in vivo* в тенофовир, нуклеозидмонофосфат (нуклеотид) аналог аденозина монофосфата. Как эмтрицитабин, так и тенофовир проявляют специфическую активность в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), и вирусу гепатита В (ВГВ).

Эмтрицитабин и тенофовир фосфорилируются под действием внутриклеточных ферментов с образованием эмтрицитабина трифосфата и тенофовира дифосфата, соответственно. В исследованиях *in vitro* было показано, что и эмтрицитабин, и тенофовир при их одновременном присутствии в клетках могут быть полностью фосфорилированы. Эмтрицитабина трифосфат и тенофовира дифосфат ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1 по конкурентному механизму, приводя к терминации синтеза цепи вирусной ДНК. Эмтрицитабина трифосфат, так же как и тенофовира дифосфат являются слабыми ингибиторами ДНК-полимераз млекопитющих, признаков их токсичности по отношению к митохондриям *in vitro* и *in vivo* не наблюдалось.

Противовирусная активность in vitro

В исследованиях *in vitro* наблюдался синергизм противовирусной активности комбинации эмтрицитабина и тенофовира. В исследованиях комбинированного приема с ингибиторами протеазы, а также с нуклеозидными и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ наблюдался аддитивный или синергитический эффект.

Резистентность

В исследованиях *in vitro* и у некоторых ВИЧ-1-инфицированных пациентов, наблюдалась устойчивость к эмтрицитабину, обусловленная развитием мутации M184V/1, или тенофовиру, в связи с мутацией K65R. Не установлено других возможных механизмов развития резистентности к эмтрицитабину или тенофовиру. Вирусные изоляты, резистентные к эмтрицитабину с мутациями M184V/1, оказались

также устойчивы к ламивудину, однако, оставались восприимчивы к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину. Мутация K65R также может наблюдаться при применении абакавира или диданозина и, в свою очередь, также может приводить к снижению эффекта при применении этих средств в сочетании с ламивудином, эмтрицитабином и тенофовиром. Следует избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов со штаммами ВИЧ-1, имеющими мутацию K65R.

У инфицированных ВИЧ-1 пациентов при выявлении экспрессии трех и более мутаций, индуцированных аналогами тимидина, включающих замену M41L или L210W в гене ОТ, было отмечено снижение чувствительности к тенофовира дизопроксила фумарата.

Резистентность in vivo (у пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию)

В открытом рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, генотипирование проводилось на изолятах ВИЧ-1, полученных из плазмы всех пациентов с подтвержденной концентрацией РНК ВИЧ более 400 копий/мл на 48-й, 96-й или 144-й неделе, или на момент раннего прекращения приема исследуемого препарата.

По состоянию на 144 неделю:

- в соответствии с проведенным анализом, мутация M184V/I развилась у 2 из 19 (10,5%) изолятов, полученных от пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат/эфавиренз, и у 10 из 29 (34,5%) изолятов, проанализированных у пациентов группы, где получали ламивудин/зидовудин/эфавиренз (значение $p < 0,05$, сравнение по точному критерию Фишера среди всех пациентов группы, где получали эмтрицитабин+тенофовира дизопроксила фумарат, со всеми пациентами группы, где получали ламивудин/зидовудин);
- ни один из проанализированных вирусов не содержал мутации K65R;
- генотипическая резистентность к эфавирензу, главным образом мутация вируса K103N, развилась у вируса, полученного от 13 из 19 (68%) пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат/эфавиренз, в сравнении с 21 из 29 (72%) пациентов в группе сравнения.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тенофовир+Эмтрицитабин у детей в возрасте до 18 лет не изучали.

Фармакокинетика

Всасывание

Биоэквивалентность одной таблетки препарата Тенофовир + эмтрицитабин, покрытой пленочной оболочкой, и комбинации одной твердой капсулы эмтрицитабина 200 мг и одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, содержащей 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, при их одновременном применении, подтверждена при оценке однократного применения натощак у здоровых добровольцев. После приема препарата Тенофовир + эмтрицитабин внутрь 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 приема натощак. Прием препарата Тенофовир + эмтрицитабин с пищей 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 пищей с высоким или низким содержанием жиров по сравнению с приемом натощак. Для оптимизации всасывания тенофовира рекомендуется принимать препарат Тенофовир + эмтрицитабин вместе с пищей.

Распределение

После внутривенного введения объем распределения эмтрицитабина и тенофовира составлял около 1,4 л/кг и 800 мл/кг, соответственно. После приема внутрь эмтрицитабина или тенофовира дизопроксила фумарата эмтрицитабин и тенофовир свободно распределяются в 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. *In vitro* связывание тенофовира с белками плазмы или сыворотки крови составляло, соответственно, менее 0,7 и 7,2% при концентрации тенофовира в диапазоне от 0,01 до 25 мкг/мл.

Метаболизм

Данные о метаболизме эмтрицитабина ограничены. Известно, что эмтрицитабин подвергается окислению в тиоловой части с образованием 3'-сульфоксидных диастереоизомеров (около 9% дозы) и конъюгатов с глюкуроновой кислотой в форме 2'-О-глюкуронида (около 4% дозы). В исследованиях *in vitro* установлено, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир, не являются субстратами ферментов системы цитохрома. В свою очередь, ни эмтрицитабин, ни тенофовир, не ингибируют метаболизм лекарственных средств, происходящий с участием

основных изоферментов CYP. Эмтрицитабин не ингибировал уридин 5'-дифосфоглюкуронил трансферазу (УДФ), фермент, отвечающий за взаимосвязь с глюкуроновой кислотой.

Выведение

Эмтрицитабин в основном выводится почками, принятая доза обнаруживается в моче (почти 86%) и кале (около 14%). 13% принятой дозы эмтрицитабина обнаруживается в моче в виде трех метаболитов. Общая скорость выведения эмтрицитабина составляет 307 мл/мин. После приема внутрь период полувыведения эмтрицитабина составляет 10 часов.

Тенофовир главным образом выводится почками, как путем фильтрации, так и с помощью системы активного канальцевого транспорта. Примерно 70-80% от введенной дозы экскретируется в неизмененном виде с мочой после внутривенного применения. Наблюдаемый клиренс тенофовира составлял, в среднем, около 307 мл/мин. Почечный клиренс составлял примерно 210 мл/мин, что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что активная канальцевая секреция является важной частью процесса выведения тенофовира. После перорального приема период полувыведения тенофовира составляет приблизительно 12-18 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

Фармакокинетику эмтрицитабина или тенофовира у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше) не изучали.

Пол

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

Раса

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

Дети

В целом, фармакокинетические параметры эмтрицитабина у новорожденных, детей (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет) схожи с теми, что наблюдаются у взрослых. Фармакокинетика тенофовира у детей (до 18 лет) не изучалась.

Нарушение функции почек

Существуют немногочисленные данные по фармакокинетике эмтрицитабина и

тенофовира у пациентов с нарушением функции почек после одновременного приема отдельных препаратов или в составе препарата Тенофовир+эмтрицитабин. Фармакокинетические параметры определяли при однократном приеме 200 мг эмтрицитабина или 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата пациентам с нарушениями функции почек различной степени тяжести, при отсутствии инфицирования ВИЧ. Степень тяжести нарушения функции почек определяли по величине клиренса креатинина (КК) (функция почек не нарушена, если КК > 80 мл/мин, легкое нарушение – если КК составляет 50-70 мл/мин, нарушение средней степени – при КК 30-49 мл/мин и тяжелое нарушение – при КК 10-29 мл/мин).

Средние значения (% CV) экспозиции эмтрицитабина повышаются от 12 мкг*ч/мл (23%) и 34 мкг*ч/мл (6%) у пациентов с легкими, средней степени и тяжелыми нарушениями функции почек, соответственно.

Средние значения (% CV) экспозиции тенофовира повышаются от 2185 нг*ч/мл (12%) у пациентов с нормальной функцией почек до 3064 нг*ч/мл (30%), 6009 нг*ч/мл (42%) и 15985 нг*ч/мл (45%) у пациентов с легкими, средней степени и тяжелыми нарушениями функции почек, соответственно.

Предполагается, что увеличение интервала между приемом доз препарата Тенофовир+эмтрицитабин у пациентов с нарушением функции почек средней степени вызовет повышение пиковых концентраций в плазме крови и снижение уровней C_{min}, если сравнивать с пациентами с нормальной функцией почек. Клинические проявления этого неизвестны.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, между процедурами гемодиализа концентрация эмтрицитабина в крови постепенно повышается в период более 72 часов до 53 мкг*ч/мл (19%), а концентрация тенофовира, в период более 48 часов, повышается до 42857 нг*ч/мл (29%).

Пациентам с КК 30-49 мл/мин рекомендуется коррекция интервала между приемами доз препарата Тенофовир+эмтрицитабин. Тенофовир+эмтрицитабин не подходит пациентам с КК < 30 мл/мин или тем, кто находится на гемодиализе (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Было проведено небольшое клиническое исследование по оценке безопасности, противовирусной активности и фармакокинетики тенофовира дизопроксила фумарата в комбинации с эмтрицитабином у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции почек. В подгруппе пациентов с исходным клиренсом креатинина 50-60 мл/мин прием препарата 1 раз в сутки приводил к 2-4 разовому повышению экспозиции тенофовира и ухудшению функции почек.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика препарата Тенофовир+эмтрицитабин у пациентов с нарушением функции печени не изучалась. Однако необходимость в коррекции дозы препарата Тенофовир+эмтрицитабин для пациентов с нарушением функции печени маловероятна.

Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов, не инфицированных ВГВ, с разными степенями нарушения функции печени не исследовалась. В целом, фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов, инфицированных ВГВ, была аналогична фармакокинетике у здоровых и ВИЧ-инфицированных пациентов.

Разовая доза 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата принималась пациентами, не инфицированными ВИЧ, с нарушением функции печени различной степени, определяемым по классификации Чайлд-Пью. У пациентов с нарушением функции печени существенных изменений параметров фармакокинетики тенофовира не отмечалось, что предполагает отсутствие необходимости в коррекции дозы. Средние (%CV) значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ тенофовира составляли 223 (34,8%) нг/мл и 2050 (50,8%) нг*ч/мл, соответственно, у лиц без нарушения функции печени, 289 (46,0%) нг/мл и 2310 (43,5%) нг*ч/мл у лиц с нарушением функции печени средней степени, и 305 (24,8%) нг/мл и 2740 (44,0%) нг*ч/мл у лиц с тяжелым нарушением функции печени.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК<30 мл/мин) или ХПН, когда необходимо проведение гемодиализа (безопасность не установлена у данной популяции пациентов).
- Период лактации.
- Одновременный прием с другими препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовир или других цитидиновых аналогов, таких как ламивудин (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Одновременный прием с адефовиром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

У пациентов с дефицитом лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

С осторожностью

- У пациентов с сахарным диабетом.
- У пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет).
- У пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты: обладающие нефротоксическим действием (аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, интерлейкин-2, цидофовир); такролимус; нестероидные противовоспалительные препараты; ингибиторы протеазы ВИЧ, усиленные ритонавиром или кобицистатом (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- У пациентов с указанием на заболевание печени в анамнезе, включая гепатиты (см. раздел «Особые указания»).
- Совместный прием тенофовира и диданозина не рекомендован (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные, полученные на выборке среднего объема у беременных (от 300 до 1000 исходов беременности), указывают на отсутствие пороков развития или токсического воздействия на плод/новорожденного, которые были бы связаны с приемом эмтрицитабина или тенофовира. Исследования на животных не указывали на токсическое воздействие эмтрицитабина и тенофовира на репродуктивную функцию. Таким образом, при необходимости, может быть рассмотрена возможность применения препарата Тенофовир+эмтрицитабин во время беременности.

Период грудного вскармливания

Исследования показали, что эмтрицитабин и тенофовир выделяются в грудное молоко. Данные о влиянии эмтрицитабина и тенофовира на новорожденных/детей недостаточны. Поэтому не следует применять препарат Тенофовир+эмтрицитабин в период кормления грудью.

В целом, женщинам, инфицированным ВИЧ, не рекомендуется кормить грудью во избежание передачи ВИЧ ребенку.

Фертильность

Не имеется данных о влиянии препарата Тенофовир+эмтрицитабин на фертильность

у людей. Исследования у животных не указывают на вредное воздействие эмтрицитабина или тенофовира на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутрь, с едой. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

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

Взрослые

Рекомендованная доза препарата Тенофовир + эмтрицитабин – 1 таблетка в сутки внутрь. Для оптимизации всасывания тенофовира, рекомендуется принимать препарат Тенофовир + эмтрицитабин вместе с пищей. Даже легкая пища улучшает всасывание тенофовира из комбинированной таблетки.

В случае необходимости коррекции дозы или прекращения приема одного из компонентов препарата Тенофовир + эмтрицитабин, пациента следует перевести на прием отдельных препаратов эмтрицитабина или тенофовира.

Если прием дозы был пропущен, и прошло менее 12 часов от обычного времени приема дозы, то пациенту следует как можно скорее принять препарат Тенофовир + эмтрицитабин вместе с пищей и вернуться к обычному режиму приема препарата. Если в случае пропущенного приема дозы прошло более 12 часов от обычного времени приема препарата, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, но необходимо вернуться к обычному режиму приема препарата.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Отсутствуют данные, на основании которых можно составить рекомендации, касающиеся дозирования для пациентов в возрасте старше 65 лет. Однако при отсутствии признаков почечной недостаточности коррекция рекомендованной суточной дозы для взрослых не требуется.

Нарушение функции почек

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся из организма с мочой, поэтому у пациентов с нарушением функции почек отмечается более длительный период выведения эмтрицитабина и тенофовира. Данные о безопасности и эффективности применения препарата Тенофовир + эмтрицитабин у пациентов с нарушением функции почек

средней и тяжелой степени (КК<50 мл/ми.) ограничены. Оценка показателей безопасности относительно нарушения функции почек легкой степени (КК 50-80 мл/мин) в долгосрочной перспективе не проводились. По этой причине пациентам с нарушением функции почек следует применять препарат Тенофовир + эмтрицитабин только в том случае, если потенциальная польза лечения считается превышающей потенциальный риск. Пациентам с нарушением функции почек может потребоваться тщательное наблюдение за функцией почек. Коррекция интервала дозирования рекомендуется для пациентов с КК от 30 до 49 мл/мин. Данная коррекция дозы не подтверждена клиническими исследованиями, в связи с этим клинический ответ на лечение у данных пациентов должен тщательно контролироваться.

Нарушение функции почек легкой степени (КК 50-80 мл/мин)

Ограниченные данные, полученные в результате клинических исследований, свидетельствуют в пользу сохранения режима дозирования препарата Тенофовир + эмтрицитабин один раз в сутки для пациентов с незначительным нарушением функции почек.

Нарушение функции почек средней степени (КК 30-49 мл/мин)

Прием 1 таблетки препарата Тенофовир + эмтрицитабин каждые 48 часов рекомендуется по результатам моделирования фармакокинетических данных разовой дозы эмтрицитабина и тенофовира у добровольцев, не имеющих инфекции ВИЧ, с разной степенью нарушения функции почек.

Нарушение функции почек тяжелой степени (КК<30 мл/мин) и пациенты, находящиеся на гемодиализе.

Препарат Тенофовир + эмтрицитабин противопоказан пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (КК<30 мл/мин) и пациентам, которым требуется гемодиализ, так как с комбинированной таблеткой нельзя достичь необходимого уменьшения дозы.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика препарата Тенофовир + эмтрицитабин и эмтрицитабина не изучалась у пациентов с нарушением функции печени. Фармакокинетика тенофовира была изучена у пациентов с нарушением функции печени, нет необходимости в коррекции дозы. Учитывая минимальный печеночный метаболизм и то, что эмтрицитабин выводится с мочой, маловероятно. Что потребуется коррекция дозы для препарата Тенофовир + эмтрицитабин у пациентов с нарушением функции печени.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с сопутствующей инфекцией ВГВ, если они прекратили прием препарата Тенофовир + эмтрицитабин, так как после отмены препарата есть риск обострения гепатита.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Тенофовир + эмтрицитабин у детей до 18 лет не установлена.

Побочное действие

Краткие данные о профиле безопасности

Среди побочных реакций, возможно связанных с эмтрицитабином и/или тенофовиром, в открытом рандомизированном клиническом исследовании чаще всего сообщалось о тошноте (12%) и диарее (7%). Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира в этом исследовании соответствовал предыдущему опыту использования этих препаратов, когда каждый из них применялся с другими антиретровирусными препаратами.

Сообщалось о редких случаях развития почечной недостаточности и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони) у пациентов, получавших тенофовир, что иногда приводило к нарушениям метаболизма костной ткани (изредка способствовавшим развитию переломов). Рекомендуется вести наблюдение за функцией почек у пациентов, получающих препарат Тенофовир + эмтрицитабин (см. раздел «Особые указания»).

Применение тенофовира и эмтрицитабина может сопровождаться развитием лактоацидоза, тяжелой гепатомегалии с жировой инфильтрацией печени и липодистрофией (см. раздел «Особые указания»).

Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется, поскольку это может привести к повышению риска развития побочных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о панкреатите и лактоацидозе, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особые указания»).

Данные о побочных реакциях в виде сводных таблиц

Побочные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в рутинной клинической практике, рассматриваемые как, по меньшей мере, возможно связанные с компонентами препарата Тенофовир + Эмтрицитабин, приводятся ниже (Таблица 1) по классам систем органов и частоте. В рамках каждой группы по частоте побочные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности. Побочные реакции по частоте определяются как: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до <

1/10), нечасто (от ≥ 1/1 000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000).

Таблица 1

Побочные реакции, ассоциированные с приемом препарата Тенофовир + эмтрицитабин и относящиеся к отдельным компонентам препарата, на основании клинического исследования и пострегистрационного анализа.

Частота	**Эмтрицитабин**	**Тенофовир**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:		
Часто	нейтропения	
Нечасто	анемия[3]	
Нарушения со стороны иммунной системы:		
Часто	аллергическая реакция	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания:		
Очень часто		гипофосфатемия[1]
Часто	гипергликемия, гипертриглицеридемия	
Нечасто		гипокалиемия[1]
Редко		лактоацидоз[2]
Нарушения психики		
Часто	необычные сновидения, бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы:		
Очень часто	головная боль	головокружение
Часто	головокружение	головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:		
Очень часто	диарея, тошнота	диарея, рвота, тошнота
Часто	Общее повышение активности амилазы, в том числе связанное с изменениями в поджелудочной железе, повышение активности липазы, рвота, боль в животе, диспепсия	боли в животе, вздутие, метеоризм
Нечасто		Панкреатит[2]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:		
Часто	повышение активности АСТ и/или АЛТ, гипербилирубинемия	повышение активности «печеночных» трансаминаз
Редко		жировая дистрофия печени[2], гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:		
Очень часто		кожная сыпь
Часто	везикулобулезная, пустулёзная, макуло-папулезная сыпь, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, изменение	

	цвета кожи (усиление пигментации)[3]	
Нечасто	ангионевротический отек[4]	
Редко		ангионевротический отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:		
Очень часто	повышение активности креатинкиназы	
Нечасто		рабдомиолиз[1], мышечная слабость[1]
Редко		остеомаляция (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях)[1,4], миопатия[1]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:		
Нечасто		повышение креатинина, протеинурия
Редко		почечная недостаточность (острая и хроническая), острый тубулярный некроз, проксимальная тубулопатия, включая синдром Фанкони, нефрит (в том числе острый интерстициальный нефрит)[4], нефрогенный несахарный диабет
Общие расстройства и нарушения в месте введения:		
Очень часто		астения
Часто	боль, астения	

[1] Указанная побочная реакция может появиться как следствие проксимальной тубулопатии. В отсутствие данного состояния считается, что возникновение указанной побочной реакции не носит характер причинной взаимосвязи с применением тенофовира.

[2] Подробное описание отдельных побочных реакций представлено ниже.

[3] При применении эмтрицитабина у детей анемия наблюдалась часто, а изменение цвета кожи (участки гиперпигментации) очень часто.

[4] Побочная реакция была установлена во время пострегистрационного наблюдения, но не регистрировалась в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях с участием взрослых или клинических исследованиях с применением эмтрицитабина с участием ВИЧ-инфицированных детей, или в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, или в расширенной программе доступа к тенофовиру. Частота определялась методом статистического расчета, исходя из общего числа пациентов, получавших эмтрицитабин в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (n=1563) или тенофовир в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и в расширенной программе доступа (n=7319).

Описание отдельных побочных реакций:

Нарушение функции почек

Поскольку препарат Тенофовир+эмтрицитабин может привести к нарушению функции почек, рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел «Особые указания»). Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала или тмечалось 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 «Особые указания»).

Взаимодействия с диданозином

Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется, так как это приводит к повышению системного воздействия диданозина на 40-60%, что может увеличить риск возникновения побочных реакций, связанных с диданозином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом.

Липиды, липодистрофия и метаболические нарушения

Отмечена связь между комбинированной антиретровирусной терапией и метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

Отмечена связь между комбинированной антиретровирусной терапией и перераспределением жировой ткани в организме ВИЧ-инфицированных пациентов (липодистрофия), включая потерю подкожной жировой клетчатки на конечностях и лице, увеличение объема внутрибрюшинного и висцерального жира, гипертрофию молочных желез и накопление жира в дорсоцервикальной области («горб буйвола»).

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.

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»).

Лактоацидоз и гепатомегалия тяжелой формы с жировой дистрофией

При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактоацидозе, который обычно сопровождается жировой дистрофией печени. Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить при наличии симптоматической гиперлактатемии и метаболического/лактоацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровня аминотрансферазы (см. раздел «Особые указания»).

Дети

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

Другие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследование применения препарата Тенофовир+эмтрицитабин у пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметьпониженную функцию почек, поэтому во время лечения препаратом Тенофовир+эмтрицитабин пациентов из этой популяции необходимо соблюдать особую осторожность.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку тенофовир может вызывать поражение почек, пациентам с нарушением функции почек, принимающим препарат Тенофовир+эмтрицитабин, рекомендуется постоянный контроль почечной функции (см. разделы «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).

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 активности АСТ и АЛТ у данной группы пациентов встречались 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.

Передозировка

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением врача для

выявления признаков токсичности. При необходимости - проводить стандартную поддерживающую терапию. Гемодиализом выводится до 30% дозы эмтрицитабина и приблизительно 10% дозы тенофовира дизопроксила фумарата. Неизвестно, выводится ли эмтрицитабин или тенофовир путем перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Поскольку в препарате Тенофовир + эмтрицитабин содержится эмтрицитабин и тенофовир, все случаи лекарственного взаимодействия, выявленные с этими активными веществами, могут возникать также при применении препарата Тенофовир + эмтрицитабин. Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

Прием эмтрицитабина вместе с тенофовиром не влиял на фармакокинетику эмтрицитабина и тенофовира в стационарном состоянии, в отличие от приема каждого препарата в отдельности.

Исследования in vitro, а также клинические исследования фармакокинетических взаимодействий подтвердили низкую вероятность CYP 450-опосредованных взаимодействий между эмтрицитабином и тенофовиром с другими лекарственными препаратами.

Одновременное применение не рекомендовано

Препарат Тенофовир + эмтрицитабин не следует назначать одновременно с другими цитидиновыми аналогами, такими как ламивудин.

Тенофовир + эмтрицитабин – комбинированный лекарственный препарат, поэтому его не следует применять одновременно с другими препаратами, содержащими любой из компонентов: эмтрицитабин или тенофовир.

Препарат Тенофовир + эмтрицитабин не следует применять одновременно с адефовиром.

Диданозин

Одновременное применение препарата Тенофовир + эмтрицитабин и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные средства, которые выводятся почками

Поскольку эмтрицитабин и тенофовир выводятся преимущественно почками, совместное применение препарата Тенофовир + эмтрицитабин с лекарственными препаратами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию (например, с цидофовиром), может повысить концентрацию в сыворотке эмтрицитабина, тенофовира и/или совместно назначаемых лекарственных препаратов.

Необходимо избегать применения препарата Тенофовир + эмтрицитабин с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных препаратов (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2) (см. раздел «Особые указания»).

Учитывая, что такролимус может влиять на функцию почек, рекомендуется тщательное наблюдение при его одновременном применении с препаратом Тенофовир + эмтрицитабин.

Другие взаимодействия

Взаимодействия между компонентами препарата Тенофовир + эмтрицитабин и ингибиторами протеазы, а также нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы 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 90% доверительного интервала (ДИ) он указан в скобках.

Таблица 2

Взаимодействия между отдельными компонентами препарата Тенофовир+эмтрицитабин и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Тенофовир + эмтрицитабин (200 мг эмтрицитабина, 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата)**
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ		
Антиретровирусные средства		
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/Ритонавир/Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг q.d./100 мг q.d./300 мг q.d.)	Атазанавир AUC: ↓ 25% (↓ 42 - ↓ 3) Cmax: ↓ 28% (↓ 50 - ↑ 5) Cmin: ↓ 26% (↓ 46 - ↑ 10) Тенофовир AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек.
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: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир AUC: ↑ 22% Cmin: ↑37%	Коррекции дозы не требуется. Повышенная экспозиция тенофовира может усиливать побочные реакции, связанные с тенофовиром, в том числе нарушение работы почек. Следует тщательно контролировать функцию почек.
Дарунавир/Ритонавир/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	
Лопинавир/Ритонавир/Тенофовира	Лопинавир/Ритонавир	Коррекции дозы не требуется.

дизопроксила фумарат (400 мг b.i.d./100 мг b.i.d./300 мг q.d.)	AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир AUC: ↑ 32% (↑ 25 -↑38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑37 -↑66)	Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек.
Лопинавир/Ритонавир/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось	
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Диданозин/Тенофовир	Одновременное применение тенофовира и диданозина приводит к 40-60% повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений. Сообщалось о несчастных, иногда летальных, случаях панкреатита и лактоацидоза. Одновременное введение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно, в связи с межклеточным взаимодействием, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Уменьшение дозировки диданозина до 250 мг, которая вводится вместе с тенофовиром, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологически неудачного лечения при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.	Одновременное применение препарата Тенофовир + эмтрицитабин и диданозин не рекомендуется.
Диданозин/Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	

Исследования, проведенные с другими лекарственными препаратами

Эмтрицитабин

In vitro эмтрицитабин не подавляет метаболизм, опосредованный воздействием любого из следующих изоферментов CYP450 человека: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Эмтрицитабин не ингибирует активность фермента, ответственного за глюкуронидацию. Не имеется клинически значимой фармакокинетической взаимосвязи при совместном назначении эмтрицитабина и индинавиром, зидовудином, ставудином или фамцикловиром.

Тенофовир

Совместное назначение ламивудина, индинавира, эфавиренза, нелфинавира или саквинавира (усиленного ритонавиром), метадона, рибавирина, рифампицина или

гормонального контрацептива норгестимата/этинилэстрадиола с тенофовиром не вызывало клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Тенофовир+эмтрицитабин

Совместное применение препарата Тенофовир+эмтрицитабин и такролимуса не вызывало клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Особые указания

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Препарат Тенофовир+эмтрицитабин не должен назначаться совместно с другими лекарственными препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовир или другие аналоги цитидина, например ламивудин. Препарат Тенофовир+эмтрицитабин не следует принимать одновременно с адефовиром.

Одновременное применение тенофовира и диданозина

Не рекомендуется совместное применение тенофовира и диданозина, поскольку системное воздействие диданозина повышается на 40-60%, что может увеличить риск развития побочных реакций, связанных с диданозином. Сообщалось о редких случаях развития панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом. Одновременное применение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно из-за межклеточного взаимодействия, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Применение диданозина в уменьшенной дозировке 250 мг вместе с терапией тенофовиром, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологической неудачи при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.

Режим, включающий три нуклеозидных аналога

Поступали сообщения о высокой частоте вирусологически неудачного лечения и о появлении резистентности на ранней стадии у пациентов с ВИЧ инфекцией, если тенофовир сочетался с ламивудином и абакавиром, а также с ламивудином и диданозином по схеме введения 1 раз в сутки. Ламивудин и эмтрицитабин имеют тесное структурное сходство, а также сходную фармакокинетику и фармакодинамику. Таким образом, те же проблемы можно наблюдать при использовании препарата Тенофовир+эмтрицитабин с третьим нуклеозидным аналогом.

Оппортунистические инфекции

Пациенты, получающие препарат Тенофовир+эмтрицитабин или любой другой

антиретровирусный препарат, могут иметь клинические проявления оппортунистических инфекций или осложнения ВИЧ-инфекции, в связи с этим должны регулярно наблюдаться у врача, имеющего опыт в лечении ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Передача ВИЧ

Пациенты должны быть предупреждены о том, что способность антиретровирусных препаратов, включая препарат Тенофовир+эмтрицитабин, предотвращать риск передачи ВИЧ другим лицам половым путем или через кровь, не доказана. Поэтому необходимо применять соответствующие меры для предотвращения трансмиссии вируса.

Нарушение функции почек

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся, главным образом, через почки путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При использовании в клинической практике тенофовира сообщалось о почечной недостаточности, нарушении функции почек, повышении концентрации креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони).

Рекомендуется оценивать клиренс креатинина у всех пациентов до начала лечения препаратом Тенофовир+эмтрицитабин, а также оценивать функцию почек (клиренс креатинина и концентрацию фосфатов в плазме) после 2-4 недель лечения, через 3 месяца лечения и каждые 3-6 месяцев после. У пациентов с риском развития нарушения функции почек, включая пациентов с нарушением функции почек в анамнезе на фоне применения адефовира, следует чаще контролировать функцию почек.

Пациенты с нарушением функции почек (КК <80 мл/мин), включая тех, кому необходим гемодиализ

Данные о безопасности препарата Тенофовир+эмтрицитабин в отношении влиянии на функцию почек ограничены. Для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин рекомендуется коррекция интервала между дозами. Ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что большой интервал между дозами не является оптимальным и может привести к повышению токсичности и вероятности неадекватного ответа. Более того, в небольшом клиническом исследовании у подгруппы пациентов с КК 50-60 мл/мин, получавших тенофовир в комбинации с эмтрицитабином каждые 24 часа, отмечалась в 2-4 раза более высокая экспозиция тенофовира и ухудшение функции почек. Следовательно, при приеме препарата Тенофовир+эмтрицитабин пациентами с КК < 60 мл/мин необходима

тщательная оценка соотношения пользы и риска, а также тщательный контроль функции почек. Кроме того, у пациентов, принимающих препарат Тенофовир+эмтрицитабин с продолжительным интервалом между дозами, следует постоянно контролировать клинический ответ на лечение. Применение препарата Тенофовир+эмтрицитабин противопоказано пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и тем, кто нуждается в гемодиализе, поскольку соответствующее снижение дозы невозможно при приеме комбинированной таблетки.

Если у какого-либо пациента, получающего препарат Тенофовир+эмтрицитабин, концентрация фосфатов в сыворотке крови составляет < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л), или КК снижен до < 50 мл/мин, функция почек должна оцениваться повторно в течение одной недели, включая определение концентрации глюкозы и калия в крови, а также концентрацию глюкозы в моче. Следует рассмотреть вопрос о необходимости прерывания лечения препаратом Тенофовир+эмтрицитабин у пациентов с подтвержденным снижением КК < 50 мл/мин или снижением концентрации фосфатов в сыворотке < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л).

Не следует применять препарат Тенофовир+эмтрицитабин при одновременном или недавнем назначении нефротоксического лекарственного препарата. Если такого применения избежать не возможно, следует еженедельно контролировать почечную функцию.

Были зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности после начала терапии высокой дозы или несколькими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) у пациентов, получавших тенофовир и имеющих факторы риска почечной дисфункции. Почечная функция должна контролироваться надлежащим образом при совместном применении препарата Тенофовир+эмтрицитабин и НПВП. Высокий риск поражения почек был зарегистрирован у пациентов, получающих тенофовир в сочетании с ингибиторами протеазы усиленным ритонавиром или кобицистатом. Этим пациентам требуется тщательный мониторинг функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов с факторами риска нарушения функции почек, совместный прием тенофовира с усиленным ингибитором протеазы должен быть тщательно проанализирован.

Пациенты с мутациями резистентности ВИЧ-1

Препарат Тенофовир+эмтрицитабин не должен назначаться пациентам с ВИЧ-1-инфекцией, имеющим мутацию в кодоне K65R.

Воздействие на костную ткань

В контролируемом 144-недельном клиническом исследовании по сравнению тенофовира со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавирензом среди ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, в обеих группах наблюдались небольшие снижения МПК в области бедренной кости и позвоночника.

Снижение МПК позвоночника и изменения от исходных показателей биомаркеров метаболизма костной ткани были достоверно более выраженными в группе тенофовира на 144 неделе. Снижение МПК бедренной кости было достоверно более выраженным в этой группе до 96 недель. Однако через 144 недели повышения риска переломов или признаков клинически значимых патологий костной ткани не наблюдалось.

Патологические изменения костной ткани (изредка ведущие к переломам) могут обусловливаться поражением проксимальных канальцев почек. При подозрении или выявлении патологических изменений костной ткани следует обратиться за консультацией к соответствующему специалисту.

Пациенты с одновременным инфицированием ВИЧ, вирусами гепатита В или гепатита С

Пациенты с хроническим вирусным гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, относятся к группе высокого риска тяжелых и потенциально смертельных осложнений со стороны печени.

Врачам необходимо следовать рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции и выбирать оптимальное лечение для пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В.

Эффективность и безопасность препарата Тенофовир+эмтрицитабин при хроническом гепатите В не изучали. В фармакодинамических исследованиях установлена эффективность эмтрицитабина и тенофовира при их применении как в монотерапии, так и в комбинированной терапии у пациентов, имеющих сопутствующую инфекцию ВИЧ и вирусом гепатита В. Немногочисленные данные свидетельствуют о том, что эмтрицитабин и тенофовир демонстрируют активность против вируса гепатита В. Отмена препарата Тенофовир+эмтрицитабин у пациентов с сопутствующей инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В может вызвать тяжелое обострение гепатита. За пациентами, инфицированными ВИЧ и вирусом гепатита В, должно вестись тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное, по меньшей мере, в течение нескольких месяцев после прекращения терапии

препаратом Тенофовир+эмтрицитабин. В ряде случаев может потребоваться возобновление терапии гепатита В. У пациентов с тяжелыми заболеваниями печени или циррозом не рекомендуется отменять лечение, поскольку возникающее после отмены лечения обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

Заболевания печени

Данные относительно безопасности и эффективности приема препарата Тенофовир+эмтрицитабин для пациентов, у которых серьезные расстройства функции печени являются основным заболеванием, не изучались. Данные по фармакокинетике препарата Тенофовир+эмтрицитабин и эмтрицитабина у пациентов с печеночной недостаточностью, ограничены. Изучение фармакокинетики тенофовира у пациентов с печеночной недостаточностью показало, что коррекции дозы у этих пациентов не требуется. Эмтрицитабин не подвергается существенному метаболизму ферментами печени и имеет почечный путь выведения, поэтому учитывая минимальный печеночный метаболизм и почечный путь выведения эмтрицитабина, можно предположить, что пациентам с печеночной недостаточностью не требуется коррекции дозы.

У пациентов с ранее диагностированным заболеванием печени, включая хронический активный гепатит, при комбинированной антиретровирусной терапии могут наблюдаться более частые нарушения функции печени. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в соответствии со стандартной практикой. При признаках усиления заболевания печени для таких пациентов следует рассмотреть вопрос о возможности прерывания или прекращения лечения.

Лактоацидоз

При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактоацидозе, обычно сопровождающемся жировой дистрофией печени. Ранние признаки (симптоматическая гиперлактатемия) включают симптомы легкой степени со стороны системы пищеварения (тошноту, рвоту и боль в животе), неспецифическое недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела, симптомы со стороны дыхательной системы (частное и (или) глубокое дыхание) или неврологические симптомы (включая двигательную слабость). Лактоацидоз имеет высокую летальность и может сопровождаться панкреатитом, печеночной или почечной недостаточностью. Обычно, лактоацидоз наблюдается после нескольких месяцев лечения.

Лечение аналогами нуклеозидов должно быть прекращено при наличии

симптоматической гиперлактатемии и метаболического/молочнокислого ацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровня аминотрансфераз. Необходимо соблюдать осторожность при назначении аналогов нуклеозидов любому пациенту (особенно женщинам с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболевания печени и жировой дистрофией печени (включая определенные лекарственные средства и алкоголь). Лечение интерфероном-альфа и рибавирином пациентов, имеющих сопутствующую инфекцию вирусом гепатита С, может представлять особый риск.

За пациентами с повышенным риском необходимо тщательное наблюдение.

Липодистрофия

У пациентов с ВИЧ-инфекцией комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением жировой ткани в организме (липодистрофия). Отдаленные последствия этих явлений на сегодняшний день неизвестны. Данные о механизме развития неполные. Существует гипотеза о связи развития висцерального липоматоза с приемом ингибиторов протеазы и развития липоатрофии с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Повышенный риск липодистрофии был обусловлен индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст пациентов, и факторами, связанными с лекарственным препаратом, такими как большая продолжительность антиретровирусной терапии и вызванные этим нарушения метаболизма. Клиническое обследование должно включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани в организме. Следует обращать внимание на показатели липидов сыворотки крови натощак и на уровень глюкозы в крови. Дислипидемию следует корректировать в соответствии с клиническими рекомендациями.

Тенофовир структурно относится к аналогам нуклеозидов, поэтому нельзя исключать риск развития липодистрофии. Однако 144-недельные данные, полученные у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые ранее не лечились антиретровирусными средствами, указывают на то, что риск липодистрофии в случае приема тенофовира был меньше, чем при приеме ставудина, когда они использовались в комбинации с ламивудином и эфавирензом.

Митохондриальные нарушения

In vitro и in vivo было показано, что нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий различной степени. Поступали сообщения о развитии митохондриальных нарушений 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, аномальное поведение). 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, согласно которым ВИЧ-положительным беременным женщинам необходимо проведение антиретровирусной терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

В начале антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может возникнуть воспалительная реакция на возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, и привести к тяжелым клиническим состояниям или усилению выраженности симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель после начала лечения. Примерами могут служить цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная (Pneumocystis jirovecii) пневмония. Следует отслеживать любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, своевременно назначить лечение.

Также сообщалось об аутоимунных заболеваниях (таких как болезнь Грейвса), сопровождавших реактивацию иммунитета; однако данные о времени начала таких явлений сильно разняться, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ в ответ на начатую антиретровирусную терапию может произойти резкое обострение гепатита, вызванное синдромом реактивации иммунитета.

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 и/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.

Пациенты пожилого возраста

Препарат Тенофовир+эмтрицитабин не изучался у пациентов старше 65 лет. У пожилых пациентов отмечается большая вероятность наличия сниженной функции почек, поэтому препарат должен назначаться с осторожностью в этой группе пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования, по изучению влияния препарата на способность управления транспортом и работу с механизмами, не проводилось. Однако пациентов следует проинформировать, что во время лечения как эмтрицитабином, так и тенофовиром, сообщалось о головокружении. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 300 мг + 200 мг.

30 таблеток во флаконах из полиэтилена высокой плотности белого цвета с пакетиком силикагеля, укупоренных навинчивающейся полипропиленовой крышкой с защитой от вскрытия детьми и запаянных алюминиевой фольгой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

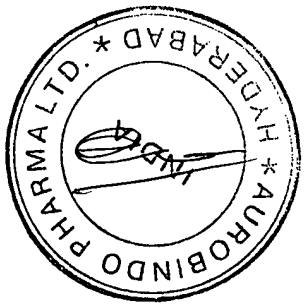
Ауробиндо Фарма Лтд, Индия

Юнит III, Сюрвей № 313 & 314, Бачупали Виладж, Кватхубулапур Мандал, Ранга Редди Дистрикт, 500 090, Телангана, Индия

Претензии потребителей направлять по адресу:

125438, г. Москва, ул. Михалковская, дом 63Б, строение 1, подъезд 1, 2-ой этаж.

Тел./факс: (495) 601-91-23

Представитель компании 

А.Шривастава