МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭМТРИЦИТАБИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эмтрицитабин

Международное непатентованное или группировочное наименование: эмтрицитабин

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

действующее вещество: эмтрицитабин 200,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 137,75 мг, кросповидон 7,00 мг, магния стеарат 1,75 мг, повидон 3,50 мг;

капсула твердая желатиновая № 1: титана диоксид (Е171) 1,5200 мг, краситель бриллиантовый голубой (Е133) 0,1806 мг, вода 11,020 мг, желатин 63,280 мг.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 1, со светло-голубой непрозрачной крышечкой и белым непрозрачным корпусом.

Содержимое капсулы – гранулят белого или почти белого цвета. Допускается наличие комочков и столбиков, которые легко разрушаются при легком нажатии стеклянной палочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AF09

117475

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эмтрицитабин – это синтетический нуклеозид, аналог цитидина, проявляющий активность в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и вируса гепатита В (ВГВ).

Эмтрицитабин подвергается фосфорилированию клеточными ферментами с формированием эмтрицитабин-5′-трифосфата, который ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ-1, что приводит к обрыву цепи вирусной ДНК. Эмтрицитабин 5′трифосфат является слабым ингибитором α-, β-, ε-полимеразы ДНК и митохондриальной γ-полимеразы ДНК.

In vitro эмтрицитабин не оказывал цитотоксического влияния на периферические мононуклеары крови, лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии и клетки предшественники костного мозга. *In vitro* и *in vivo* не было получено данных о митохондриальной токсичности.

Противовирусная активность in vitro

Противовирусная активность эмтрицитабина относительно лабораторных и донорских штаммов ВИЧ-1 оценивалась на колониях клеток лимфобластоидов (колонии MAGI-CCR5) и мононуклеарных клетках периферической крови. 50% ингибирующая концентрация (EC_{50}) эмтрицитабина находилась в пределах от 0,0013 до 0,5 ммоль/л. В исследованиях эмтрицитабина в комбинации с ингибиторами протеазы, нуклеозидными, нуклеотидными и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ наблюдался дополнительный синергетический эффект. Большая часть этих комбинаций у человека не изучалась.

При изучении активности в отношении лабораторных штаммов вируса гепатита В (ВГВ) EC_{50} эмтрицитабина находилась в пределах от 0,01 до 0,04 ммоль/л.

Резистентность.

Резистентность ВИЧ-1 к эмтрицитабину обусловлена мутацией гена обратной транскриптазы в кодоне 184, приводящей к замене метионина на валин. Данная мутация ВИЧ-1 наблюдалась как *in vitro*, так и у ВИЧ-1 инфицированных пациентов.

Резистентные к эмтрицитабину штаммы вируса демонстрировали перекрестную резистентность к ламивудину, но сохраняли чувствительность к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) (зидовудину, ставудину, тенофовиру, абакавиру, диданозину), всем ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) и всем ингибиторам протеазы. Штаммы вируса, резистентные к зидовудину, диданозину и ННИОТ сохраняли чувствительность к эмтрицитабину (EC_{50}=0,002 ммоль/л - 0,08 ммоль/л).

Дети

Большинство младенцев и детей старше 4 месяцев достигало или поддерживало полную супрессию РНК ВИЧ-1 в плазме (89% пациентов достигли уровня HIV РНК ≤ 400 копий / мл и 77% пациентов достигли уровня вирусной нагрузки ≤ 50 копий / мл) в течение 48 недель терапии.

Клинический опыт применения эмтрицитабина у детей младше 4 месяцев отсутствует.

Фармакокинетика

Абсорбция

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_{max}) составила 1,8±0,7 мкг/мл, минимальная концентрация (C_{min}) составила 0,09±0,07 мкг/мл, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составила 10,0±3,1 мкг/мл. Стабильные концентрации препарата в плазме были приблизительно в 4 раза выше значений EC_{90} противовирусной активности в отношении ВИЧ in vitro.

При пероральном применении эмтрицитабина в виде капсул натощак абсолютная биодоступность составляет 93%.

Влияние пищи на всасывание

Капсулы эмтрицитабина можно принимать вне зависимости от приема пищи. При совместном приеме капсул эмтрицитабина с жирной пищей системная экспозиция эмтрицитабина (AUC) не изменялась.

Распределение

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

Кажущийся объем распределения эмтрицитабина после внутривенного введения составил 1,4 ±0,3 л/кг, что свидетельствует о распределении препарата как во внутри-, так и во внеклеточных жидкостях.

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* было показано, что эмтрицитабин не ингибирует изоферменты системы CYP450. 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

Эмтрицитабин в основном выводится почками: 86% введенной дозы обнаруживается в моче; 14% - в кале. 13% введенной дозы обнаружено в моче в виде трех метаболитов. Системный клиренс эмтрицитабина составляет 307 мл/мин (4,03 мл/мин/кг). После перорального приема период полувыведения эмтрицитабина составляет около 10 часов.

Линейность / нелинейность

При однократном или многократном приеме в диапазоне доз от 25 до 200 мг фармакокинетические параметры эмтрицитабина находились в пропорциональной зависимости от дозы.

Внутриклеточная фармакокинетика

В клиническом исследовании внутриклеточный период полужизни эмтрицитабинтрифосфата в мононуклеарах периферической крови составлял 39 часов. Уровень внутриклеточного трифосфата увеличивался соответственно дозе и достигал плато в дозах 200 мг или больше.

Фармакокинетика в особых группах пациентов.

Пол

Хотя средние значения C_{max} и C_{min} были примерно на 20% выше, а среднее значение AUC было на 16% выше у женщин по сравнению с мужчинами, данные различия клинически не значимы.

Раса

При использовании эмтрицитабина не было зарегистрировано фармакокинетических различий среди представителей разных расовых групп.

Пожилой 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 гепатитом В сходны с параметрами, определяемыми у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов.

Детский возраст

Фармакокинетика эмтрицитабина у детей и подростков (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет) сопоставима с таковой у взрослых. Средние значения AUC у 77 человек (младенцы, дети и подростки), получавших эмтрицитабин в капсулах 200 мг, не отличались от средних значений AUC (10 мкг·ч/мл) у 20 взрослых, получавших эмтрицитабин в капсулах 200 мг один раз в сутки.

Заболевания почек

При исследовании фармакокинетического профиля эмтрицитабина у 30 больных 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), не инфицированных ВИЧ, было показано, что значения плазменной концентрации и AUC препарата обратно

пропорциональны уровню клиренса креатинина. Так, у пациентов с нормальной функцией почек среднее значение ± стандартное отклонение концентрации эмтрицитабина составило 11,8 ± 2,9 мкг·ч/мл, у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью снижения СКФ – 19,9 ± 1,1, 25,0 ± 5,7, 34,0 ± 2,1 мкг·ч/мл соответственно.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, около 30% введенной дозы эмтрицитабина обнаруживалось в диализате в течение 3-часового периода диализа, который был начат через 1,5 часа после приема эмтрицитабина (скорость кровотока 400 мл/мин и скорость потока диализата приблизительно 600 мл/мин).

Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к эмтрицитабину или любому другому компоненту препарата.
- Период грудного вскармливания.
- Дети с массой тела менее 33 кг (для данной лекарственной формы).
- Одновременное применение с комбинированными препаратами, содержащими эмтрицитабин, а также ламивудин.

С осторожностью

- Пожилой возраст (старше 65 лет).
- Почечная недостаточность с клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин.
- Заболевания печени.
- Одновременное применение с препаратами, выведение которых осуществляется путем активной канальцевой секреции.
- Беременность.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Имеющийся небольшой объем данных о применении эмтрицитабина у беременных женщин (от 300 до 1000 случаев беременности) указывает на отсутствие пороков развития или фетальную / неонатальную токсичность, связанную с эмтрицитабином. В исследованиях на животных репродуктивная токсичность отсутствовала. Применение эмтрицитабина во время беременности возможно 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 проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

Фертильность

Исследования на животных не показали влияния эмтрицитабина на фертильную функцию. Исследование фертильности у человека не проводилось.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Максимальная разовая и суточная доза составляет 200 мг.

Взрослые: рекомендованная доза – 1 капсула 200 мг внутрь 1 раз в сутки.

Дети с массой тела более 33 кг, которые могут проглотить целую капсулу: рекомендованная доза – 1 капсула 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; прием следующей дозы происходит в обычное время согласно предписанному графику.

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 определяется индивидуально лечащим врачом.

Пациенты с нарушением функции почек

Выведение эмтрицитабина происходит почками. При назначении эмтрицитабина пациентам с почечной недостаточностью наблюдается значительное усиление воздействия препарата. У пациентов с клиренсом креатинина <30 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)		
	≥30	15-29	<15 или гемодиализ*
Рекомендованный интервал между приемами препарата эмтрицитабин, капсулы 200 мг	200 мг каждые 24ч	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 и клиренсом креатинина <30 мл/мин не была клинически оценена. У этих пациентов следует проводить постоянный контроль функции почек и эффективности лечения.

Данные о дозировании эмтрицитабина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на других формах диализа, отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

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

117475

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 больных следует применять с осторожностью, вследствие возможного снижения выделительной функции печени. При отсутствии признаков почечной недостаточности коррекции рекомендуемой суточной дозы для взрослых не требуется.

Побочное действие

В клинических исследованиях у ВИЧ-инфицированных взрослых, наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями при применении эмтрицитабина были диарея (14,0%), головная боль (10,2%), повышение концентрации 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 (31,8%).

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, для которых не исключена связь с применением эмтрицитабина, приводятся ниже по классам систем органов и частоте. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции представлены в соответствии с их частотой развития следующим образом: часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000) и очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

Таблица 2. Нежелательные реакции согласно данным проведенных клинических исследований и пострегистрационному анализу.

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

[1] В детской популяции анемия регистрировалась часто, изменение цвета кожи (усиление пигментации)- очень часто.

[2]Нежелательная реакция была установлена во время пострегистрационного наблюдения, но не регистрировалась в рамках рандомизированных контролируемых клинических исследований эмтрицитабина у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей. Частота установлена на основании статистических расчетов с учетом общего количества пациентов, принимавших эмтрицитабин в рамках рандомизированных контролируемых исследований (n = 1563).

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменение цвета кожи (усиление пигментации): Изменение цвета кожи, проявляющееся в виде гиперпигментации ладоней и/или свода стопы (подошв), в целом бывает слабо выраженным и бессимптомным, имеет минимальную клиническую значимость. Механизм развития неизвестен.

Показатели обмена веществ

На фоне антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение веса и повышение уровня липидов и глюкозы в крови (см. раздел «Особые указания»).

Синдром восстановления иммунитета

Начало комбинированной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита может спровоцировать развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомной или остаточной оппортунистической инфекции. 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 приеме 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

нежелательных реакций у детей по сравнению со взрослыми чаще наблюдались: анемия - часто (9,5%) и изменение цвета кожи (усиление пигментации) - очень часто – (31,8%).

Другие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследований эмтрицитабина среди пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметь снижение функции почек, поэтому во время лечения эмтрицитабином этой популяции необходимо соблюдать особую осторожность (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку экскреция эмтрицитабина осуществляется почками, его воздействие увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. Коррекция дозы эмтрицитабина и изменение интервалов между приемами препарата необходимы у всех пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита В

У коинфицированных пациентов чаще обнаруживалось повышение активности печеночных трансаминаз, чем у моноинфицированных ВИЧ пациентов.

Обострение гепатита после прекращения лечения

У ВИЧ-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом гепатита В, после прекращения приема эмтрицитабина, возможно обострение гепатита.

Передозировка

Применение эмтрицитабина в дозе 1200 мг сопровождалось развитием нежелательных реакций. Данные побочные реакции представлены 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 изоформ цитохрома CYP450 человека: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Эмтрицитабин не ингибировал фермент, отвечающий за процесс глюкуронизации. На основании этих данных, полученных в экспериментах *in vitro*, и известного пути выведения эмтрицитабина возможность потенциального взаимодействия эмтрицитабина с другими лекарственными препаратами через систему цитохрома CYP450 представляется незначительной.

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

Эмтрицитабин выводится преимущественно посредством гломерулярной фильтрации и активной канальцевой секреции. Эффекты одновременного назначения эмтрицитабина с препаратами, выведение которых происходит почками, или препаратами, оказывающими влияние на функцию почек, за исключением фамцикловира и тенофовир дизопроксил фумарата, не изучалось. 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.

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

Особые указания

Общие

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

Отсутствует опыт применения эмтрицитабина у пациентов с неэффективностью текущего режима терапии или с неэффективностью нескольких режимов терапии. Следует соблюдать

1 17475

осторожность при назначении нового режима терапии пациентам с неэффективностью ранее проведенной терапии.

Одновременное применение с другими препаратами

Эмтрицитабин противопоказно назначать одновременно с комбинированными препаратами, которые содержат в своем составе эмтрицитабин или с препаратами, которые содержат ламивудин.

Оппортунистические инфекции

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

Передача ВИЧ инфекции

Несмотря на то, что эффективное подавление репликации ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии значительно снижает риск передачи инфекции половым путем, нельзя исключать остаточный риск. Пациентов необходимо проинформировать о том, что современные антиретровирусные препараты не предотвращают передачу ВИЧ, в том числе половым путем.

Нарушение функции почек

Эмтрицитабин выводится из организма преимущественно посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, требующей диализа, рекомендуется увеличивать интервал введения препарата (см. раздел «Способы применения и дозы»). Клиническая оценка безопасности и эффективности терапии эмтрицитабином с увеличенным интервалом приема препарата не проводилась.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении эмтрицитабина с препаратами, выведение которых происходит путем активной канальцевой секреции из-за возможного риска повышения концентрации в сыворотке крови эмтрицитабина и/или других препаратов, экскретирующихся почками (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Вес и показатели метаболизма.

При проведении антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение веса и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови. Данные изменения частично могут быть обусловлены другими заболеваниями и образом жизни. Мониторирование концентрации липидов и глюкозы должно осуществляться в соответствии с актуальными рекомендациями по лечению ВИЧ инфекции. Коррекция нарушений липидного обмена проводится в соответствии с клиническими рекомендациями.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени, в т.ч. с хроническим активным гепатитом В или С, имеется повышенный риск развития тяжелых побочных эффектов со стороны печени. Пациенты с хроническим гепатитом В и С, получающие антиретровирусную терапию, находятся в группе повышенного риска неблагоприятного влияния на печень с возможным летальным исходом. За такими пациентами должно вестись тщательное клиническое и лабораторное наблюдение.

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

Пациенты, одновременно инфицированные ВИЧ и вирусом гепатита В (ВГВ)

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 ВГВ. Применение эмтрицитабина у пациентов с хроническим гепатитом В может привести к развитию YMDD-мутаций, которые также наблюдаются при терапии ламивудином. YMDD-мутации обуславливают резистентность к эмтрицитабину и ламивудину.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам перед началом антиретровирусной терапии рекомендуется проведение обследования на наличие хронического гепатита В.

Коинфицированные ВИЧ/ВГВ пациенты должны находиться под тщательным клиническим и лабораторным наблюдением в течение по крайней мере нескольких месяцев после прекращения лечения эмтрицитабином в связи с риском обострения гепатита. Обострение гепатита наблюдалось после прекращения лечения эмтрицитабином у

пациентов с инфекцией ВГВ- без сопутствующей ВИЧ-инфекции и проявлялись, помимо повторного обнаружения ВГВ ДНК, повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови. У некоторых из этих пациентов реактивация ВГВ была ассоциирована с тяжелым поражением печени, включая декомпенсацию и печеночную недостаточность. Не достаточно доказательств того, что повторное назначение эмтрицитабина эффективно при обострении гепатита. У пациентов с тяжелым поражением печени или циррозом прекращение лечения не рекомендуется, поскольку обострение гепатита после прекращения терапии может привести к декомпенсации функции печени.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом начало антиретровирусной терапии может спровоцировать обострение бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может приводить к развитию тяжелых состояний, усугублению симптоматики. Как правило, подобные реакции наблюдались в течение нескольких первых недель и месяцев после начала антиретровирусной терапии. Сообщалось о развитии цитомегаловирусного ретинита, генерализованной и/или очаговой микобактериальной инфекции, пневмонии, вызванной Pneumocystis jirovecii. Появление любых симптомов воспаления требует обследования и при необходимости лечения.

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

Остеонекроз

Несмотря на то, что 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 тяжелой 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.

Митохондриальная дисфункция

Было показано, что аналоги нуклеоз(т)идов могут в различной степени оказывать влияние на функции митохондрий, в наибольшей степени это относится к ставудину, дидаозину и зидовудину. Поступали сообщения о развитии митохондриальных дисфункций у ВИЧ-негативных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов (в основном режимы, содержащие зидовудин). Основными нежелательными реакциями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти явления часто носили транзиторный характер. Редко сообщалось о неврологических нарушениях, которые развивались 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 тщательными 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 терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Пожилые пациенты

Применение эмтрицитабина не изучалось у пациентов в возрасте старше 65 лет. 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 (см. раздел «Способы применения и дозы»).

Дети

Помимо нежелательных реакций, наблюдавшихся у взрослых, в рамках клинических исследований у детей чаще наблюдалась анемия и нарушение пигментации кожи. Недостаточно данных для оценки эффективности эмтрицитабина в качестве профилактики

передачи вируса от матери ребенку, а также лечения ВИЧ-инфицированных новорожденных детей.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Капсулы, 200 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной.

По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт- Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.

Производитель

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.

Тел.: +7 (812) 380 49 33, факс: +7 (812) 380 49 34; e-mail: biocad@biocad.ru

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: safety@biocad.ru

Вице-президент по разработкам и исследованиям Р.А. Иванов

ЗАО «БИОКАД» «_____» _____ 20 г.

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1
ФГБУ НЦЭСМП