

# ИНСТРУКЦИЯ

## по медицинскому применению препарата

### ТЕНВИР (TENVIR)

#### **Состав:**

*действующие вещества:* тенофовир дизопроксила фумарат и эмтрицитабин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 300 мг тенофовир дизопроксила фумарата (эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила) и 200 мг эмтрицитабина;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, натрия кроскармеллоза; целлюлоза микрокристаллическая крахмал кукурузный; магния стеарат опадри голубой П 32К80963 (лактоза моногидрат, гипромеллоза Е 464, титана диоксид Е 171; триацетин; индиго алюминия Е 132).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

#### **Фармакологическая группа.**

Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТС J05A R03.

#### **Клинические характеристики.**

#### **Показания.**

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых в комбинации с другими антиретровирусными препаратами (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы или ингибиторы протеазы).

#### **Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

#### **Способ применения и дозы.**

Терапию должен начинать врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

#### **Дозировка**

Рекомендуемая доза Тенвира составляет 1 таблетку, принимается перорально 1 раз в сутки во время еды.

Пациенты пожилого возраста. На сегодняшний день нет данных, на основе которых можно сделать рекомендации относительно дозирования для пациентов в возрасте от 65 лет. Однако нет необходимости в корректировке рекомендованной суточной дозы, если только нет доказательств почечной недостаточности.

Почечная недостаточность. Тенвир можно применять, если потенциальная польза лечения считается преобладающей над потенциальными рисками.

Начальная почечная недостаточность (клиренс креатинина 50-80 мл / мин). Принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки (см. Особенности применения).

Умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-49 мл / мин). Рекомендуется применение Тенвира каждые 48 часов (см. Особенности применения).

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл / мин) и пациенты на гемодиализе. Тенвир не рекомендуется для пациентов с тяжелыми почечными нарушениями (клиренс креатинина <30 мл / мин) и пациентам, которые нуждаются в гемодиализе, поскольку с комбинированной таблеткой нельзя достичь необходимого снижения дозы.

Печеночная недостаточность. Корректировка дозы не требуется.

#### **Побочные реакции.**

Побочные реакции представлены по классам систем органов и абсолютной частотой. Частоты определяются как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечастые (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редкие (от  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), редкие ( $<1/10000$ ) или неизвестные.

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Часто: нейтропения.

Нечасто: анемия.

*Со стороны иммунной системы.*

Частые аллергические реакции.

*Нарушение питания и обмена веществ.*

Очень часто: гипофосфатемия.

Часто: гипергликемия, гипертриглицеридемия.

Редко: лактацидоз.

Неизвестно: гипокалиемия.

При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактат ацидоз, обычно связан с жировой дегенерацией печени (см. Особенности применения).

*Психические расстройства.*

Частые: бессонница, аномальные сновидения.

*Со стороны нервной системы.*

Очень часто: головная боль, головокружение.

*Респираторные, торакальные и средостенные нарушения.*

Редкие: затрудненное дыхание.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Очень часто: диарея, тошнота, рвота.

Часто: повышенная липаза сыворотки, повышенная амилаза, включая повышенную амилазу поджелудочной железы, боль в животе, диспепсия, метеоризм.

Редко: панкреатит.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Часто: повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия.

*Редкие гепатит.*

Неизвестно: жировая дегенерация печени.

*Со стороны кожи и подкожной клеточной ткани.*

Часто: крапивница, везикуло-высыпания, пустулезные высыпания, макулопапулезные высыпания, зуд, сыпь и изменение цвета кожи (повышенная пигментация).

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.*

Очень часто: повышенная креатинкиназа.

Неизвестно: рабдомиолиз, остеопороз (проявляется как боль в костях и нечасто является одной из причин переломов), мышечная слабость, миопатия.

*Со стороны мочевыделительной системы.*

Редкие: почечная недостаточность (острая и хроническая), проксимальная почечная тубулопатия, включая синдром Фанкони, повышение уровня креатинина, протеинурия.

Редкие: острый тубулярный некроз.

Неизвестно: нефрит (включая острый интерстициальный нефрит), нефрогенной несахарный диабет.

*Системные нарушения и осложнения в месте введения.*

Часто: боль, астения.

Неблагоприятные реакции, могут наблюдаться как следствие проксимальной почечной тубулопатии: рабдомиолиз, остеомалация (проявляется как боль в костях и нечасто является одной из причин переломов), гипокалиемия, мышечная слабость, миопатия и гипофосфатемия. Эти явления причинно не связаны с лечением тенофовира дизопроксила фумаратом, если нет проксимальной почечной тубулопатии.

Кроме этого, если эмтрицитабин вводился пациентам детского возраста, частой была анемия и изменение цвета кожи (повышенная пигментация).

Пациенты с сопутствующими инфекциями ВИЧ / вируса гепатита типа В или С. Профиль неблагоприятных реакций эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ / вирусом гепатита В или ВИЧ / вирусом гепатита С, аналогичный тому, который наблюдается у пациентов, инфицированных ВИЧ без сопутствующей инфекции. Однако, как следует ожидать в этой популяции пациентов, повышение уровня аспартаттрансаминазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) наблюдается более часто, чем в общей популяции инфицированных ВИЧ.

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с метаболическими отклонениями от нормы, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия и гиперлактатемия (см. Особенности применения).

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением у ВИЧ-пациентов жиров в организме (липодистрофия), включая потерю периферического и лицевого подкожного жира, повышенное количество внутрибрюшного и внутренностного жира, гипертрофию груди и накопление жира в спинно-шейной области (бычий горб) (см. Особенности применения).

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммунной недостаточностью на время введения комбинированной антиретровирусной терапии (САРТ) может воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции (см. Особенности применения).

Сообщалось о случаях остеонекроза, в частности, у пациентов с общепризнанными факторами риска развитого ВИЧ-заболевания или длительного воздействия комбинированной антиретровирусной терапии (САРТ). Частота таких случаев неизвестна (см. Особенности применения).

### **Передозировки.**

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением относительно признаков токсичности. При необходимости следует прибегать к стандартной поддерживающей терапии. До 30% дозы эмтрицитабина и приблизительно 10% дозы тенофовира выводится путем гемодиализа. Неизвестно, выводится эмтрицитабин или тенофовир путем перитонеального диализа.

### **Применение в период беременности или кормления грудью.**

Беременность. Соответствующих и хорошо контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось.

Исследования с животными не указывают на вредное воздействие эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата во время беременности, эмбрионального развития и развития плода, во время родов или в послеродовой период.

Тенвир применяют во время беременности только по жизненным показаниям.

Применение препарата должно сопровождаться использованием эффективной контрацепции.

Период кормления грудью. ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуется кормить грудью, чтобы предотвратить риск постнатальной передачи ВИЧ младенцам. Неизвестно, попадает тенофовир дизопроксила фумарат или эмтрицитабин в грудное молоко. Из-за риска передачи ВИЧ-инфекции и возможности возникновения тяжелых побочных реакций у новорожденного кормления грудью на время лечения следует прекратить.

### **Дети.**

Не рекомендуется применять Тенвир пациентам в возрасте до 18 лет, поскольку он является комбинированным препаратом с фиксированной дозой, содержащий тенофовир дизопроксила фумарат, безопасность и эффективность которого не установлены для этой возрастной группы.

### **Особенности применения.**

Тенвир не следует применять одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин, тенофовир дизопроксила фумарат или другие аналоги цитидина, такие как ламивудин и зальцитабин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Тройная нуклеозидные терапия. Поступали сообщения о высокой частоте вирусологически неудачного лечения и появление резистентности на ранней стадии, если тенофовир дизопроксила фумарат сочетался с ламивудином и абакавиром, а также с ламивудином и диданозином по схеме введения 1 раз в сутки. Существует близкое структурное сходство между ламивудином и эмтрицитабином, а также сходство фармакокинетики и фармакодинамики этих двух средств. Поэтому так же проблема может наблюдаться, если Тенвир вводится с третьим нуклеозидными аналогом.

У пациентов, которые получают Тенвир или любую другую антиретровирусную терапию, может продолжаться развитие оппортунистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции, а значит, они должны оставаться под пристальным

клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения пациентов с заболеваниями, связанными с ВИЧ.

Пациентов нужно информировать, что нет доказательств того, что антиретровирусное лечение, включая Тенвир, предотвращает риск передачи ВИЧ другим лицам путем полового контакта или попадания в кровь. Следует продолжать применять соответствующие меры предосторожности.

Почечные нарушения. Для пациентов с нарушением функции почек может возникнуть необходимость тщательного наблюдения за функцией почек. Для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл / мин рекомендуется корректировки интервала между приемами препарата. Такие корректировки дозы не подтверждены клиническими исследованиями, и у этих пациентов следует тщательно наблюдать за клинической реакцией.

Эмтрицитабин и тенофовир главным образом выводятся почками путем комбинации клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Поступали сообщения о почечной недостаточности, почечные нарушения, повышенный уровень креатинина, гипофосфатемия и проксимальную тубулопатию (включая синдром Фанкони) при применении тенофовир дизопроксила фумарата в клинической практике (см. Побочные реакции).

Рекомендуется проведение расчета клиренса креатинина у всех пациентов до начала лечения Тенвиром и наблюдение за функцией почек (клиренс креатинина и уровень фосфата в сыворотке) каждые 4 недели в течение первого года, а затем каждые 3 месяца. Пациентам с риском нарушения функции почек, включая пациентов, которые ранее имели нарушения со стороны почек при применении Адефовир дипивоксилу, целесообразно более частое наблюдение за функцией почек.

Пациенты с нарушением функции почек (клиренс креатинина  $<80$  мл / мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе. Безопасность Тенвира для почек исследовалась у пациентов только с очень ограниченной степенью нарушений функции почек (клиренс креатинина  $<80$  мл / мин). Корректировка интервала между приемами рекомендуются для пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл / мин (см. Раздел Способ применения и дозы). Данные ограниченных клинических исследований указывают на то, что удлиненные интервалы между приемами не являются оптимальными и могут приводить к повышенной токсичности и, возможно, несоответствующей реакции. Более того, во время клинического исследования подгруппа пациентов с клиренсом креатинина 50-60 мл / мин, которые получали тенофовир дизопроксила фумарат в комбинации с эмтрицитабином каждые 24 часа, имели в 2-4 раза выше экспозицию к тенофовир и испытывали ухудшение функции почек (см. раздел Фармакокинетика).

Поэтому требуется тщательная оценка пользы-риска, если Тенвир применяют для пациентов с клиренсом креатинина  $<60$  мл / мин, и внимательное наблюдение за функцией почек. Кроме этого, следует тщательно наблюдать за клинической реакцией на лечение у пациентов, получающих Тенвир с удлиненными интервалами между приемами. Применение Тенвира не рекомендуется пациентам с тяжелыми почечными нарушениями (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин) и пациентам, которые нуждаются в гемодиализе,

поскольку с комбинированной таблеткой нельзя достичь необходимого уменьшения дозы (см. Разделы Способ применения и дозы и Фармакокинетика).

Если уровень фосфата в сыворотке крови  $<1,5$  мг / дл (0,48 ммоль / л) или клиренс креатинина уменьшен до  $<50$  мл / мин, у пациента, получающего Тенвир, следует провести повторную оценку функции почек в течение одной недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче (см. Побочные реакции, «проксимальная тубулопатия»). Следует также рассмотреть вопрос о прекращении лечения Тенвиром пациентам с клиренсом креатинина, уменьшенным до  $<50$  мл / мин, или с уровнем фосфата в сыворотке крови, уменьшенным до  $<1$  мг / дл (0,32 ммоль / л).

Применение Тенвиру следует избегать с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (см. Раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Пациентам, которых уже лечили антиретровирусными препаратами, с штаммами ВИЧ-1, имеют мутацию K65R (см. Раздел Фармакодинамика), следует избегать применения Тенвиру.

Влияние на кости. В ходе 144-недельного контролируемого клинического исследования, в котором сравнивали тенофовир дизопроксила фумарат с ставудином в комбинации с ламивудином и Эфавиренц у пациентов, ранее не получавших антиретровирусного лечения, в обеих экспериментальных группах наблюдали незначительное уменьшение минеральной плотности кости бедра и позвоночника. Уменьшение минеральной плотности костей позвоночника и изменения биомаркеров кости по сравнению с исходными значениями были значительно больше в группе, получавшей тенофовир дизопроксила фумарат до 144 недели. Уменьшение минеральной плотности кости бедра были значительно больше в этой группе до 96 недель. Однако после 144 недель не наблюдалось повышенного риска переломов или свидетельств клинически существенных отклонений состояния кости от нормы.

Со стороны костей (что нечасто были одной из причин переломов) могут быть связаны с проксимальной почечной тубулопатии (см. Побочные реакции). Если возникает подозрение на костные аномалии, тогда следует получить соответствующие консультации.

Пациенты с ВИЧ и сопутствующим инфицированием вирусами гепатита типов В или С. пациенты с хроническим гепатитом типу В или С, которые проходят антиретровирусную терапию, подвергаются повышенному риску тяжелых и потенциально летальных неблагоприятных реакций со стороны печени.

Врачам следует обратиться к текущим рекомендациям по лечению ВИЧ относительно оптимального контроля ВИЧ-инфекции у пациентов с сопутствующим инфицированием вирусом гепатита типа В (HBV).

В случае сопутствующей антивирусной терапии в связи с гепатитом В или С необходимо также обращаться в соответствующие короткие характеристики этих лекарственных средств.

Безопасность и эффективность Тенвира не установлена по лечению хронического инфицирования НВV. В фармакодинамических исследованиях эмтрицитабин и тенофовир отдельно и в комбинации продемонстрировали активность против НВV (см. Фармакологические). Ограниченный клинический опыт указывает на то, что эмтрицитабин и тенофовир дизопроксила фумарата проявляют активность против НВV при применении в антиретровирусной комбинированной терапии для контроля ВИЧ-инфекции.

Прекращение лечения Тенвиром пациентов с сопутствующим инфицированием ВИЧ и НВV может быть связано с тяжелым острым ухудшением течения гепатита. Пациенты, которые имеют сопутствующее инфицирование ВИЧ и НВV и которые прекращают прием Тенвира, необходимо установить тщательное наблюдение путем как клинического, так и дальнейшего лабораторного исследования крайней мере в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. В случае необходимости может быть оправданным возобновления лечения гепатита В. Пациентам с развитым заболеванием печени или циррозом прекращения лечения не рекомендуется, так как обострение гепатита после лечения может приводить к печеночной декомпенсации.

Болезни печени. Безопасность и эффективность Тенвира не установлены для пациентов со значительными нарушениями функции печени, которые существовали ранее. Фармакокинетика Тенвира и эмтрицитабину у пациентов с заболеваниями печени не исследовались. Фармакокинетика тенофовир изучена у пациентов с заболеваниями печени, и у этих пациентов нет необходимости в коррекции дозы. Исходя из минимального печеночного метаболизма и почечного пути выведения эмтрицитабину, представляется маловероятным, что пациенты с заболеваниями печени потребуют корректировки дозы Тенвира (см. Фармакокинетика).

Пациенты, у которых ранее были нарушения функции печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и за ними следует наблюдать в соответствии со стандартной практикой. Если есть доказательства ухудшения течения болезни печени, то в отношении таких пациентов следует рассмотреть вопрос о необходимости перерыва в лечении или его отмены.

Лактатацидоз. О лактатацидозе, связанном с жировой дегенерацией печени, сообщалось при применении аналогов нуклеозидов. Ранние симптомы (симптоматическая гиперлактатемия) включают доброкачественные симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и боль в животе), неспецифическое недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела, респираторные симптомы (частое и (или) глубокое дыхание) или неврологические симптомы (включая двигательную слабость). Лактатацидоз имеет высокую летальность и может быть связан с панкреатитом, печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью. Вообще лактатацидоз наблюдается после нескольких месяцев лечения.



Лечение аналогами нуклеозида нужно прекратить в условиях симптоматической гиперлактатемии и метаболического или молочного ацидоза, постепенно растущей гепатомегалии или быстрого подъема уровнями аминотрансферазы.

Следует соблюдать осторожность при введении аналогов нуклеозида любому пациенту (особенно женщинам с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболевания печени и жировой дегенерации печени (включая определенные лекарственные средства и алкоголь). Лечение интерфероном альфа и рибавирином пациентов с сопутствующее инфицирование гепатитом С, может представлять особый риск.

Пациенты с повышенным риском следует тщательно наблюдать.

Липодистрофия. У пациентов с ВИЧ-инфекцией комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением жира в организме (липодистрофия). Долгосрочные последствия этих явлений на сегодня неизвестны. Знания о механизмах неполные. Было выдвинута гипотеза о связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы и липоатрофии и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Повышенный риск липодистрофии был связан, в частности, пожилым возрастом пациента, а также с большей продолжительностью антиретровирусного лечения и вызванными этим нарушениями метаболизма. Клиническое исследование должно включать оценку физических признаков перераспределения жиров. Следует обратить внимание на показатели липидов сыворотки крови натошак и на уровень глюкозы в крови. В случае клинической необходимости следует контролировать нарушения метаболизма липидов (см. Побочные реакции).

Тенофовир структурно относится к аналогам нуклеозида, следовательно риск липодистрофии исключить нельзя. Однако 144-недельные клинические данные, полученные у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не лечившихся антиретровирусными средствами, указывают на то, что риск липодистрофии при тенофовир дизопроксила фумарата был меньше, чем при ставудина, если он вводится вместе с ламивудином и Эфавиренц.

Нарушение митохондриальной функции. Было показано *in vitro* и *in vivo*, что нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий разной степени. Поступали сообщения о митохондриальную дисфункцию у ВИЧ-отрицательных детей раннего возраста, подвергшихся воздействию нуклеозидных аналогов *in utero* и (или) в постнатальный период. Основными неблагоприятными явлениями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземией). Эти явления часто являются кратковременными. Поступали сообщения о некоторых неврологических нарушения, начинались позже (гипертония, судороги, аномальное поведение). На сегодня неизвестно, неврологические нарушения являются временными или постоянными. Любой ребенок, который испытала влияние аналогов нуклеозида и нуклеотида *in utero*, даже ВИЧ-отрицательные дети, должны пройти дальнейшее клиническое и лабораторное наблюдение и полное обследование относительно возможности нарушения митохондриальной функции в случае соответствующих признаков или симптомов. Эти

результаты не влияют на текущие национальные рекомендации применять антиретровирусное лечение беременным женщинам для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром иммунной реактивации: У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммунной недостаточностью на момент введения комбинированной антиретровирусной терапии (combination antiretroviral therapy - CART), может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические патогены и быть причиной серьезных клинических состояний или усиление симптомов. По такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев от начала CART. Соответствующими примерами являются ЦМВ ретинит, генерализованные и (или) очаговые микробактериальные инфекции и пневмония *Pneumocystis jirovecii*. Любые воспалительные симптомы следует оценивать и при необходимости назначать лечение.

Остеонекроз. Хотя этиология считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, употреблению алкоголя, тяжелое угнетение иммунитета, высокое значение индекса массы тела), о случаях остеонекроза особенно сообщалось относительно пациентов с развитым ВИЧ-заболеванием и (или) продолжались влиянием комбинированной антиретровирусной терапии (CART). Пациентам следует посоветовать обратиться к врачу, если они чувствуют боли в суставах, негибкость суставов или затруднения при движении.

Одновременное введение тенофовир дизопроксила фумарата и диданозина не рекомендуется. Одновременное введение тенофовир дизопроксила фумарата и диданозина приводит к 40-60% повышение системной экспозиции к диданозину, что повышает риск связанных с диданозином неблагоприятных явлений (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий). Сообщалось о довольно редких, иногда летальных случаях панкреатита и лактоацидоза. Одновременное введение тенофовир дизопроксила фумарата и диданозинув дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, что, возможно, обусловлено межклеточным взаимодействием, повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Уменьшенное дозирования в 250 мг диданозина, что вводится вместе с лечением тенофовиром дизопроксила фумаратом, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологически неудачного лечения при нескольких исследованных комбинациях.

Тенвир-ЕМ содержит лактозу моногидрат. Итак, пациенты с редкими наследственными проблемами, как непереносимость лактозы, Lapp-лактазная недостаточность или нарушение глюкозно-галактозной всасываемости, не должны получать этот лекарственный препарат.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.**

Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами не изучали. Однако следует информировать пациентов о возможности возникновения головокружения при лечении тенофовира дизопроксила фумаратом.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.**

Исследование взаимодействия проведено только у взрослых.

Фармакокинетика стационарного состояния эмтрицитабину и тенофовир не претерпела влияния, если эмтрицитабин и тенофовир дизопроксила фумарата вводились вместе, по сравнению с введением каждого лекарственного препарата отдельно.

Исследования *in vitro* и клинической фармакокинетического взаимодействия показали, что возможность взаимодействий, опосредованных CYP450 с участием эмтрицитабину и тенофовир дизопроксила фумарата с другими лекарственными средствами является низкой.

Взаимодействия, касающиеся эмтрицитабина.

*In vitro* эмтрицитабин не ингибирует метаболизм, опосредованный любой из таких изоформ CYP450 человека: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Эмтрицитабин не ингибирует фермент, отвечающий за глюкуронизацию.

Клинически значимых взаимодействий нет, раз эмтрицитабин вводится одновременно с индинавиром, зидовудином, ставудином или фармцикловиром.

Эмтрицитабин главным образом выводится путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. За исключением фармцикловира и тенофовир дизопроксила фумарата, влияние одновременного введения эмтрицитабина с лекарственными средствами, которые выводятся почками, или другими лекарственными препаратами, в отношении которых известно, что они влияют на функцию почек, не оценивался. Одновременное введение Тенвира с лекарственными средствами, которые выводятся путем активной канальцевой секреции, может приводить к повышению концентрации в сыворотке крови или эмтрицитабина, или лекарственных средств, вводимых одновременно, из-за конкуренции за этот путь вывода.

В настоящее время нет клинического опыта одновременного введения эмтрицитабину и аналогов цитидина. Итак, для лечения ВИЧ-инфекции Тенвир не следует вводить в комбинации с ламивудином или залцитабином (см. Особенности применения).

Взаимодействия, касающиеся тенофовира.

Одновременное введение ламивудина, индинавира, эфавиренца, нелфинавира или саквинавира (усиленного ритонавира) вместе с тенофовир дизопроксила фумаратом не приводил к любой взаимодействия, имеет клиническое значение.

Если тенофовир дизопроксила фумарат вводился с лопинавир / ритонавиром, изменений фармакокинетики лопинавира и ритонавира не наблюдалось. Значение AUC тенофовира увеличивалось примерно на 30%, если тенофовир дизопроксила фумарат вводился злопинавиром / ритонавиром. Более высокие концентрации тенофовира могут усиливать неблагоприятные явления, связанные с тенофовиром, включая почечные нарушения.

Когда шлунковорезистентни капсулы диданозина вводились за 2:00 до или одновременно с тенофовир дизопроксила фумаратом, значение AUC диданозина было в среднем увеличено на 48% и 60% соответственно. Среднее увеличение значения AUC диданозина составило 44%, если буферные таблетки вводились за 1:00 до тенофовир. В обоих случаях параметры фармакокинетики тенофовир, вводимого с легкой пищей, оставались неизменными. Одновременное введение тенофовир дизопроксила фумарата и диданозина не рекомендуется (см. Особенности применения).

Если тенофовир дизопроксила фумарат вводился с атазанавиром, наблюдалось уменьшение концентраций атазанавира (уменьшение на 25% и 40% AUC и C min соответственно по сравнению с атазанавиром в дозе 400 мг). Если ритонавир прилагался к атазанавира, негативное влияние тенофовира на C min атазанавира был значительно снижен, тогда как уменьшение значения AUC оставалось прежним (уменьшение на 25% и 26% AUC и C min соответственно по сравнению с атазанавиром / ритонавиром 300/100 мг). Одновременное введение атазанавира / ритонавира с тенофовиром приводило к увеличенной экспозиции к тенофовир. Более высокие концентрации тенофовира могут усиливать неблагоприятные явления, связанные с тенофовиром включая почечные нарушения.

Тенофовир выводится почками как путем фильтрации, так и активной секреции через транспортеры органических ионов человека 1 (human organic anion transporter 1 - hOAT1). Одновременное введение тенофовир дизопроксила фумарата с другими лекарственными препаратами, также активно выводятся через анионные транспортеры (например с цидофовиром) может приводить к повышенной концентрации тенофовир или лекарственного препарата, вводимого одновременно.

Тенофовир дизопроксила фумарат не оценивался из у пациентов, получавших нефротоксические лекарственные средства (например аминогликозиды, амфотерицин В, фоскармет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2). Следует избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств. Если одновременного применения тенофовира дизопроксила фумарата и нефротоксических средств избежать невозможно, нужно проводить еженедельное наблюдение за функцией почек (см. Особенности применения).

Одновременное введение тенофовир дизопроксила фумарата и метадона, рибавирина, рифампицина, Адефовира, дипивоксила или гормональных контрацептивов норгестимат / этинилэстрадиола не приводил к любой фармакокинетического взаимодействия.

Взаимодействия, касающиеся Тенвира.

Одновременное введение такролимуса с комбинированным средством эмтрицитабин / тенофовир дизопроксила фумарат не приводил к любым клинически значимых взаимодействий.

## **Фармакологические свойства.**

### **Фармакодинамика.**

Эмтрицитабин - синтетический нуклеозид, аналог цитидина, фосфорилируется клеточными ферментами до эмтрицитабин 5'-трифосфата. Эмтрицитабин 5'-трифосфат подавляет активность обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ-1, конкурируя с натуральным субстратом дезокситидин 5'-трифосфатом и через включение в создаваемую вирусную ДНК, что приводит к обрыву цепи.

Тенофовир дизопроксила фумарат - это фосфонатный сложный диэфир нециклического нуклеозида, аналог аденозина монофосфата. Тенофовир дизопроксила фумарат требует предварительного гидролиза диэфира для преобразования в тенофовир и дальнейшего фосфорилирования клеточными ферментами для образования тенофовира дифосфата. Тенофовир дифосфат подавляет активность ВТ HIV-1, конкурируя с натуральным субстратом дезоксиаденозин 5'-трифосфатом и прерывая цепочку ДНК после включения в ДНК.

### **Противовирусная активность.**

Эмтрицитабин и тенофовир дизопроксила фумарат. В комбинированных исследованиях, в которых на культуре клеток исследовалась противовирусная активность комбинации эмтрицитабина и тенофовир, наблюдался синергический противовирусный эффект.

Эмтрицитабин. Противовирусная активность эмтрицитабина относительно лабораторных и донорских штаммов ВИЧ оценивалась на колонии клеток лимфобластоидов (колонии MAGI-CCR5) и мононуклеарных клетках периферической крови. Значение 50% эффективной концентрации (ЕК50) было в пределах 0,0013-0,64 мкмоль (0,0003-0,158 мг / мл). В ходе исследований комбинации препаратов эмтрицитабина с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавир, ламивудин, ставудин, зальцитабин, зидовудин), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (делавирдин, эфавиренз, невирапин) и ингибиторами протеазы (ампренавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир) наблюдался дополнительный синергический эффект. Эмтрицитабин обнаружил противовирусную активность на культуре клеток по подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F и G (значение ЕК50 в пределах 0,007-0,075 мкмоль) и показал выборочную активность на штамме ВИЧ-2 (значение ЕК50 в пределах 0,007 1,5 мкмоль).

Тенофовир дизопроксила фумарат. Противовирусная активность тенофовир проведения лабораторных и донорских штаммов ВИЧ-1 оценивалась на колонии клеток лимфобластоидов, клетках-предшественниках моноцитов / макрофагов и лимфоцитах периферической крови. Значение ЕК50 тенофовиру было в пределах 0,04-8,5 мкмоль. В ходе исследований комбинации препаратов тенофовира с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, зальцитабин, зидовудин), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (делавирдин, эфавиренз, невирапин) и ингибиторами протеазы (ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир) наблюдался дополнительный синергический эффект.

Тенофовир обнаружил противовирусную активность на культуре клеток относительно подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F, G и В (значение ЕК50 в пределах 0,5-2,2 мкмоль) и показал выборочную активность на штамме ВИЧ-2 (значение ЕК50 в пределах от 1,6 мкмоль до 4,9 мкмоль).

### **Резистентность.**

Эмтрицитабин и тенофовир дизопроксила фумарат (тенофовир ДФ). С клеточной культуры были выделены штаммы ВИЧ-1 с уменьшенной чувствительностью к комбинации эмтрицитабина и тенофовир. Генотипический анализ этих штаммов распознал аминокислотные замещения M184V / I и / или K65R в вирусной ВТ.

Во время клинических исследований пациентов, не получавших лечения в прошлом, анализ резистентности был осуществлен по штаммам ВИЧ, выделенных от всех пациентов с вирусологически неудачным лечением, уровнем РНК ВИЧ-1 > 400 копий / мл на 144 недели или таких, которые рано прекратили прием препарата. Развитие замещений, ассоциированных с резистентностью к эфавиренза, случался чаще всего и был похож между подгруппами режима лечения. Аминокислотное замещение M184V, ассоциированное с резистентностью к эмтрицитабину и ламивудина, наблюдалось у 2 из 19 проанализированных штаммов пациентов в группе эмтрицитабин + тенофовир дизопроксила фумарат и в 10 из 29 проанализированных штаммов пациентов в группе зидовудин / ламивудин. В течение 144 недель исследования 934 стандартный Генотипический анализ не показал развития мутации K65R у одного пациента.

Эмтрицитабин. С клеточной культуры и *in vivo* были выделены эмтрицитабинрезистентни штаммы ВИЧ. Генотипический анализ этих штаммов показал, что снижение чувствительности к эмтрицитабину было связано с замещением гена ВИЧ-1 ВТ в кодоне 184, что, в свою очередь, привело к замещению аминокислоты метионина на валин или изолейцин (M184V / I).

Тенофовир дизопроксила фумарат. С клеточной культуры были выделены штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к тенофовир. Эти вирусы проявили замещения K65R в ВТ и показали 2-4-разовое уменьшение чувствительности к тенофовир.

Пациенты, которые не получали АРТ в прошлом: в штаммах, выделенных у 8 из 47 (17%) пациентов, в течение 144 недель развилось замещения K65R в подгруппе тенофовира дизопроксила фумарата; 7 случаев произошло в первые 48 недель лечения и 1 - на 96 недели. Пациенты, которые получали АРТ в прошлом: 14/304 (5%) штаммов, выделенных у пациентов, у которых терапия тенофовира дизопроксила фумаратом была неудачной, продемонстрировали более 1,4 разовое (медианное значение 2,7) уменьшение чувствительности к тенофовир. Генотипический анализ резистентных штаммов показал замещение гена ВТ ВИЧ-1, что привело к аминокислотному замещения в K65R.

### *Перекрестная резистентность.*

Эмтрицитабин и тенофовир дизопроксила фумарат.

Среди некоторых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы была обнаружена перекрестная резистентность. Замещение M184V / I и / или K65R,

выявленных в культуре клеток и вызванные сочетанием эмтрицитабину и тенофовир, также наблюдались в штаммах ВИЧ-1, выделенных в исследуемых, которые неудачно лечили тенофовиром в комбинации с ламивудином или эмтрицитабином, а также абакавиром или диданозином. Итак, перекрестная резистентность среди этих препаратов может случиться у пациентов, инфицированных вирусами, содержат одно или оба эти аминокислотные замещения.

#### Эмтрицитабин.

Эмтрицитабинрезистентни штаммы (M184V / I) были перекрестно резистентные к ламивудина и зальцитабина, но сохранили чувствительность в культурах клеток к диданозину, ставудину, тенофовир, зидовудина и ННИОТ (делавирдин, эфавиренза и невирапина). Штаммы ВИЧ-1, содержащих замещения K65R, вызванное *in vivo* абакавиром, диданозином, тенофовиром и зальцитабином, показали уменьшенную чувствительность к эмтрицитабину. Вирусы, содержащие замещения, которыми было обусловлено снижение чувствительности к ставудину и зидовудина (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y / F, K219Q / E) или диданозина (L74V), сохранили чувствительность к эмтрицитабину. ВИЧ-1, содержащий мутацию K103N, ассоциированную с резистентностью к ННИОТ, сохранил чувствительность к эмтрицитабину.

#### Тенофовир дизопроксила фумарат.

Штаммы ВИЧ-1, выделенные у пациентов (N = 20), ВИЧ-1 в которых обнаружил в среднем 3 зидовудин-ассоциированные аминокислотные замещения ВТ (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y / F или K219Q / E / N), показали 3,1-кратное уменьшение чувствительности к тенофовир. ВИЧ-1 с двойной вставкой T69S в ВТ, который имеет резистентность к широкому спектру нуклеозидных препаратов, показал также уменьшение чувствительности к тенофовир.

#### Фармакокинетика.

##### Эмтрицитабин.

Фармакокинетические свойства эмтрицитабину приведены в таблице. После приема эмтрицитабин быстро абсорбируется, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема. *In vitro* связывание эмтрицитабину с белками плазмы составляет менее 4% и пропорционально концентрации в пределах 0,02-200 мкг / мл. После введения радиоактивно меченого эмтрицитабина примерно 86% его выделяется с мочой и 13% - в виде метаболитов. Метаболиты эмтрицитабину включают 3 'сульфоксид диастереомеры и их конъюгат с глюкуроновой кислотой. Эмтрицитабин выводится комбинированным путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. После однократного приема внутрь дозы период полувыведения эмтрицитабина из плазмы составляет примерно 10:00.

##### Тенофовир дизопроксила фумарат.

Фармакокинетические свойства тенофовир дизопроксила фумарата суммированы в таблице. После приема тенофовира дизопроксила фумарата максимальная концентрация тенофовира в сыворотке крови достигается через 10,4 часа. *In vitro* связывание тенофовира

с белками плазмы составляет менее 0,7% и пропорционально концентрации в пределах 0,01-25 мкг / мл. Около 70-80% дозы тенофовира выводится в неизменном виде с мочой. Тенофовир выводится комбинированным путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. После однократного приема внутрь дозы тенофовира дизопроксила фумарата терминальный период полувыведения тенофовира составляет примерно 17 часов.

#### *Влияние пищи при пероральном приеме*

Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Прием препарата после еды с высоким содержанием жиров (784 ккал 49 г жиров) или легкой пищи (373 ккал, 8 г жиров) задерживает время достижения  $C_{max}$  тенофовир примерно на 0,75 часа. Средний рост значений AUC и  $C_{max}$  тенофовир составляет примерно 35% и 15% соответственно при его применении с пищей с высоким содержанием жиров или с легкой пищей по сравнению с приемом натощак. Сообщалось, что в предыдущих исследованиях безопасности и эффективности тенофовир (препарат Виреад) принимали после еды. Прием эмтрицитабина с пищей с высоким содержанием жиров или легкой пищей не влияет на его системное действие (AUC и  $C_{max}$ ).

#### **Особые категории пациентов.**

##### *Раса.*

Эмтрицитабин.

При применении эмтрицитабина не было обнаружено фармакокинетических расово обусловленных разногласий.

Тенофовир дизопроксила фумарат.

Было недостаточно представителей расовых и этнических групп, кроме европеоидной расы, чтобы адекватно оценить потенциальные фармакокинетические разногласия среди этих категорий пациентов.

##### *Пол.*

Эмтрицитабин и тенофовир дизопроксила фумарат.

Фармакокинетика эмтрицитабину и тенофовир подобная у женщин и мужчин.

##### *Пациенты детского и пожилого возраста.*

Фармакокинетические исследования не проводились с участием детей (в возрасте до 18 лет). Фармакокинетика эмтрицитабина и тенофовира не была в достаточной мере оценена у пожилых людей (старше 65 лет).

##### *Пациенты с нарушением функции почек.*

У пациентов с нарушенной функцией почек фармакокинетика эмтрицитабина и тенофовира меняется. У пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл / мин выросли  $C_{max}$  и AUC<sub>0</sub> эмтрицитабина и тенофовира. Рекомендуется изменить интервал



дозирования препарата у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл / мин. Тенвир не следует применять пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл / мин и пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей диализа.

*Пациенты с нарушением функции печени.*

Фармакокинетика тенофовира после приема дозы 300 мг изучалась в инфицированных ВИЧ пациентов с нарушениями функции печени от умеренной до тяжелой степени. В фармакокинетике тенофовир у пациентов с нарушениями функции печени по сравнению с пациентами без таких нарушений нет значительных изменений. Фармакокинетика Тенвира или эмтрицитабина не изучалась у пациентов с нарушением функции печени, однако эмтрицитабин незначительно метаболизируется ферментами печени. Итак, влияние на нарушения в печени будет ограничен.

**Фармацевтические характеристики.**

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, капсулоподобной формы, двояковыпуклые, гладкие с обеих сторон

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.**

Хранить в плотно закрытой оригинальной упаковке в недоступном для детей месте при температуре не выше 30° С.

**Упаковка.**

По 30 таблеток, покрытых оболочкой, в контейнерах из полиэтилена высокого давления, закрытых крышками с герметичной укупоркой фольгой, с помещенным пакетиком с силикагелем. По 1 контейнера вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

Ципла Лтд, Индия / CIPLA Ltd, India.