

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### ЭМТРИЦИТАБИН

*Внимательно прочтите эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование лекарственного средства.*

*Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*

*Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*

#### Регистрационный номер

Торговое наименование: Эмтрицитабин

Международное непатентованное наименование (МНН): эмтрицитабин

Лекарственная форма: капсулы

#### СОСТАВ

1 капсула содержит:

*активное 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:* желатин, титана диоксид (Е 171), краситель бриллиантовый голубой (Е 133).

**ОПИСАНИЕ:** Твердые желатиновые капсулы № 1, со светло-голубой непрозрачной крышечкой и белым непрозрачным корпусом. Содержимое капсулы - порошок белого или почти белого цвета.

#### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусный препарат, активный в отношении ВИЧ-1

КОД ПО АТХ: J05AF07



## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### ***Фармакодинамика***

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

### ***Противовирусная активность***

Противовирусная активность эмтрицитабина относительно лабораторных и донорских штаммов ВИЧ-1 оценивалась на колониях клеток лимфобластоидов (клеточная линия MAGI-CCR5) и мононуклеарных клеток периферической крови.  $EC_{50}$  ( $EC_{50}$  - концентрация препарата, необходимая для подавления 50% вирусов) находилась в пределах от 0,0013 до 0,64 мкмоль (0,0003-0,158 мг/мл).

Эмтрицитабин проявил противовирусную активность относительно культуры клеток подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F и G ( $EC_{50}$  составила 0,007-0,075 мкмоль) и показал выборочное угнетающее действие на некоторые штаммы ВИЧ-2 ( $EC_{50}$  составила 0,007-1,5 мкмоль).

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

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

### ***Резистентность***

Из культуры клеток и *in vivo* были выделены эмтрицитабинрезистентные штаммы ВИЧ. Генотипический анализ этих штаммов показал, что снижение чувствительности к эмтрицитабину было связано с мутацией гена обратной транскриптазы ВИЧ в кодоне 184,

что в свою очередь привело к замещению аминокислоты метионина на валин или изолейцин (M184V/I).

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

Анализ на резистентность выделенных штаммов ВИЧ-1 проводился у всех пациентов с подтвержденной вирусологической неудачей (РНК ВИЧ-1 >400 копий/мл к неделе 144 или ранее), участвующих в клиническом исследовании и получавших эмтрицитабин, тенофовир и эфавиренз либо зидовудин/ламивудин и эфавиренз. Наиболее часто наблюдались мутации резистентности к эфавирензу, количество которых было схожим между группами лечения. Мутация аминокислотной замены M184V, ассоциированная с резистентностью к эмтрицитабину и ламивудину, наблюдалась у 2 из 19 пациентов, получавших эмтрицитабин и тенофовир, и у 10 из 29 пациентов, получавших ламивудин/зидовудин. На основе стандартного генотипического анализа на протяжении 144-недельного исследования 934 ни у одного пациента не выявлено мутации ВИЧ-1 K65R.

#### ***Перекрестная резистентность***

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

#### ***Фармакокинетика***

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

МИНЗДРАВ РОССИИ  
ЛП 002506 - 170614

СОГЛАСОВАНО

#### *Абсорбция и биодоступность*

После перорального введения эмтрицитабин быстро всасывается, достигая пика концентрации через 1-2 часа. После многократного перорального приема 200 мг эмтрицитабина 20 ВИЧ-инфицированными пациентами устойчивая максимальная плазменная концентрация эмтрицитабина ( $C_{max}$ ) составила  $1,8 \pm 0,7$  мкг/мл и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составила  $10,0 \pm 3,1$  мкг·ч/мл. Средняя устойчивая концентрация в плазме через 24 часа после приема была равна 0,09 мкг/мл. При пероральном применении эмтрицитабина в виде капсул натоцак абсолютная биодоступность составляет 93%. После многократного введения эмтрицитабина в диапазоне доз 25-200 мг фармакокинетические показатели увеличивались пропорционально возрастанию дозы.

#### *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, в то время как  $C_{max}$  уменьшалась на 29%.

#### *Распределение*

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

#### *Метаболизм*

В исследованиях *in vitro* было показано, что эмтрицитабин не ингибирует изоферменты системы CYP 450. После введения радиоактивно меченого  $^{14}C$ -эмтрицитабина примерно 86% его выделяется с мочой и примерно 14% - с калом. 13% введенной дозы было обнаружено в моче в виде предполагаемых метаболитов. 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*

81854

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

#### *Фармакокинетика в особых группах пациентов.*

##### *Пол*

Фармакокинетические показатели эмтрицитабина были одинаковыми у мужчин и женщин.

##### *Раса*

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

##### *Пожилый возраст*

Недостаточно данных, чтобы адекватно оценить особенности фармакокинетики у пожилых пациентов.

##### *Заболевания печени*

Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Однако эмтрицитабин существенно не метаболизируется ферментами печени, поэтому влияние нарушения функций печени на фармакокинетику эмтрицитабина, по всей видимости, незначительное.

##### *Детский возраст*

Фармакокинетика эмтрицитабина в капсулах изучалась у ВИЧ-инфицированных детей в 2 возрастных группах (табл. 1). Основываясь на показателях AUC, было показано, что применение эмтрицитабина у детей в дозе 6 мг/кг (максимально 200 мг в капсулах) обеспечивает схожие плазменные концентрации у взрослых пациентов, принимающих препарат в рекомендуемой дозе 200 мг.

**Таблица 1.** Фармакокинетические параметры эмтрицитабина в капсулах у детей разных возрастных групп

<b>Возраст</b>	<b>7-12 лет</b>	<b>13-17 лет</b>
Доза (мг/кг)	5,6 (3,1–6,6)	4,4 (1,8–7,0)
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	2,7 ± 0,8	2,7 ± 0,9
AUC (мкг·ч/мл)	12,6 ± 3,5	12,6 ± 5,4
T <sub>1/2</sub> (ч)	8,2 ± 3,2	8,9 ± 3,3

##### *Заболевания почек*

У взрослых пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин или с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей диализа,  $C_{\max}$  и АUC эмтрицитабина увеличивались за счет снижения почечного клиренса, что требует увеличения интервала между приемом препарата у таких пациентов (см. раздел «Коррекция режима дозирования»).

Влияние заболевания почек на фармакокинетику эмтрицитабина у детей не изучено.

### ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

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

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Период лактации.
- Дети с весом менее 33 кг (для данной лекарственной формы).

### С осторожностью

- Пожилой возраст.
- Почечная недостаточность с клиренсом креатинина меньше 50 мл/мин.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, независимо от приема пищи.

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

*Дети с весом более 33 кг, которые могут проглотить целую капсулу:* рекомендованная доза – 1 капсула 200 мг внутрь 1 раз в сутки.

При невозможности проглатывания целой капсулы, а также дети старше 3 месяцев и весом менее 33 кг должны получать эмтрицитабин в виде раствора для приема внутрь.

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

### КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ

#### *Почечная недостаточность*

При назначении эмтрицитабина пациентам с почечной недостаточностью наблюдается значительное увеличение воздействия препарата. У пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин рекомендуется увеличивать интервал введения препарата, используя рекомендации, изложенные в таблице 2.

**Таблица 2.** Коррекция дозы эмтрицитабина у пациентов с почечной недостаточностью

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

Безопасность и эффективность данных рекомендаций по коррекции интервалов между приемами препарата у пациентов с почечной недостаточностью не была клинически оценена. У этих пациентов следует проводить постоянный контроль функции почек.

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

### ПЕРЕДОЗИРОВКА

Антидот не известен.

Имеется ограниченный клинический опыт применения эмтрицитабина в дозах, превышающих терапевтические. В одном из фармакологических исследований 11 пациентов получали эмтрицитабин в дозе 1200 мг. О развитии тяжелых побочных реакций не сообщалось.

Эффект приема более высоких доз эмтрицитабина не известен. В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением для выявления возможных признаков токсичности, при возникновении которых проводится стандартная поддерживающая терапия.

С помощью гемодиализа выводится около 30% эмтрицитабина в течение 3-часового периода гемодиализа, начатого через 1,5 часа после приема эмтрицитабина (скорость кровотока 400 мл/мин, скорость потока диализата 600 мл/мин). Не изучена возможность выведения эмтрицитабина с помощью перитонеального диализа.

### ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Более чем 2000 ВИЧ-инфицированных пациентов принимали эмтрицитабин в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиретровирусными препаратами в течение от 10 дней до 200 недель в рамках клинических исследований.

Поскольку условия проведения клинических исследований варьируют в значительных пределах, частота наблюдаемых побочных явлений в клиническом испытании лекарственного препарата не может быть напрямую сравнена с частотой побочных

реакций, наблюдаемых в клинических исследованиях другого лекарственного средства, и может не соответствовать уровню нежелательных явлений, наблюдаемому на практике. В отношении большого количества из перечисленных ниже явлений достоверно неизвестно, связаны ли они с действием эмтрицитабина или других антиретровирусных препаратов, а также с действием широкого спектра обычно назначаемых препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, или регистрируемые нежелательные реакции являются результатом патологических процессов, лежащих в основе заболевания.

Наиболее частыми побочными эффектами ( $\geq 10\%$ , независимо от степени тяжести), которые наблюдались у пациентов, получавших эмтрицитабин в сочетании с другими антиретровирусными препаратами в 3 крупномасштабных контролируемых клинических исследованиях, были головная боль, диарея, тошнота, усталость, головокружение, депрессия, бессонница, патологические сновидения, сыпь, боль в животе, астения, усиление кашля и ринит.

#### Исследования 301А и 303

Наиболее частые побочные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, которые получали эмтрицитабин в сочетании с другими антиретровирусными средствами, включали головную боль, диарею, тошноту и сыпь, которые, как правило, были легкой или средней степени тяжести. Около 1% пациентов прекратили прием препарата в связи с данными побочными реакциями. Все нежелательные явления регистрировались с одинаковой частотой у пациентов, получавших комбинированную терапию с эмтрицитабином или другие схемы антиретровирусной терапии, за исключением изменения цвета кожи, которое наблюдалось с более высокой частотой у пациентов, принимавших эмтрицитабин. Изменение цвета кожи, проявляющееся гиперпигментацией ладоней и/или подошв, было умеренным и бессимптомным. Механизм возникновения данного явления и клиническое значение неизвестны.

**Таблица 3.** Побочные реакции, наблюдавшиеся у  $\geq 3\%$  пациентов в различных группах лечения в исследованиях 301А и 303

	Исследование 303		Исследование 301А	
	Эмтрицитабин + зидовудин или ставудин + ННИОТ <sup>1</sup> или ИП <sup>2</sup> (n=294)	Ламивудин + зидовудин или ставудин + ННИОТ или ИП (n=146)	Эмтрицитабин + диданозин + эфавиренз (n=286)	Ставудин + диданозин + эфавиренз (n=285)
<b>Организм в целом:</b>				
Усталость	16%	10%	12%	17%
Головная боль	13%	6%	22%	25%

<b>Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта:</b>				
Диарея	23%	18%	23%	32%
Диспепсия	4%	5%	8%	12%
Тошнота	18%	12%	13%	23%
Рвота	9%	7%	9%	12%
Боль в животе	8%	11%	14%	17%
<b>Расстройства со стороны костно-мышечной системы:</b>				
Артралгия	3%	4%	5%	6%
Миалгия	4%	4%	6%	3%
<b>Расстройства со стороны нервной системы:</b>				
Патологические сновидения	2%	<1%	11%	19%
Депрессивные расстройства	6%	10%	9%	13%
Головокружение	4%	5%	25%	26%
Бессонница	7%	3%	16%	21%
Нейропатия/периферический неврит	4%	3%	4%	13%
Парестезии	5%	7%	6%	12%
<b>Расстройства со стороны органов дыхания:</b>				
Усиление кашля	14%	11%	14%	8%
Ринит	18%	12%	12%	10%
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:</b>				
Сыпь <sup>3</sup>	17%	14%	30%	33%

1 – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы

2 – ингибитор протеазы

3 – случаи сыпи включали зуд, пятнисто-папулезную сыпь, крапивницу, везикуло-буллезную сыпь, пустулезную сыпь и аллергические реакции.

Лабораторные отклонения в этих исследованиях наблюдались с одинаковой частотой у пациентов, получавших эмтрицитабин, и в группах сравнения (табл.4).

**Таблица 4.** Значимые отклонения лабораторных показателей (3 и 4 степени тяжести), наблюдавшиеся у  $\geq 1\%$  пациентов в различных группах лечения исследований 301А и 303

	Исследование 303		Исследование 301А	
	Эмтрицитабин + зидовудин или ставудин + ННИОТ или ИП (n=294)	Ламивудин + зидовудин или ставудин + ННИОТ или ИП (n=146)	Эмтрицитабин + диданозин + эфавиренз (n=286)	Ставудин + диданозин + эфавиренз (n=285)

Лабораторные отклонения $\geq 3$ степени тяжести	31%	28%	34%	38%
АЛТ ( $>5$ ВГН <sup>1</sup> )	2%	1%	5%	6%
АСТ ( $>5$ ВГН)	3%	$<1\%$	6%	9%
Билирубин ( $>2,5$ ВГН)	1%	2%	$<1\%$	$<1\%$
Креатинкиназа ( $>4$ ВГН)	11%	14%	12%	11%
Нейтропения ( $<750/\text{мм}^3$ )	5%	3%	5%	7%
Панкреатическая амилаза ( $>2$ ВГН)	2%	2%	$<1\%$	1%
Сывороточная амилаза ( $>2$ ВГН)	2%	2%	5%	10%
Уровень глюкозы в сыворотке ( $<40$ или $>25$ г/л)	3%	3%	2%	3%
Сывороточная липаза ( $>2$ ВГН)	$<1\%$	$<1\%$	1%	2%
Триглицериды ( $>750$ мг/дл)	10%	8%	9%	6%

1 – ВГН – верхняя граница нормы

#### Исследование 934

В исследовании 934 принимали участие 511 ранее не леченных антиретровирусными препаратами пациентов, получавших эмтрицитабин и тенофовир в комбинации с эфавирензом ( $n = 257$ ) или зидовудин/ламивудин в комбинации с эфавирензом ( $n = 254$ ). Побочные эффекты, наблюдавшиеся в этом исследовании, как правило, согласуются с данными других исследований пациентов, ранее не лечившихся антиретровирусными препаратами или уже получавшими лечение (табл. 5).

**Таблица 5.** Побочные реакции<sup>1</sup> 2-4 степени тяжести, наблюдавшиеся у  $\geq 5\%$  пациентов в различных группах лечения исследования 934 (0 – 144 недель)

	Эмтрицитабин + тенофовир + эфавиренз <sup>2</sup> ( $n=257$ )	Зидовудин/ламивудин + эфавиренз ( $n=254$ )
<b>Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта:</b>		
Диарея	9%	5%
Тошнота	9%	7%
Рвота	2%	5%
<b>Со стороны организма в целом — общие побочные реакции:</b>		
Усталость	9%	8%
<b>Инфекции и инвазии:</b>		
Синусит	8%	4%
Инфекции верхних дыхательных	8%	5%

путей Назофарингит	5%	
<b>Расстройства со стороны нервной системы:</b>		
Головная боль	6%	5%
Головокружение	8%	7%
<b>Психические расстройства:</b>		
Депрессия	9%	7%
Бессонница	5%	7%
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:</b>		
Сыпь <sup>3</sup>	7%	9%

1 – частота побочных явлений основана на данных всех связанных с лечением нежелательных явлений, независимо от связи с исследуемым препаратом.

2 – в период с 96 по 144 недели исследования пациенты получали комбинированный препарат в одной таблетке, содержащий тенофовира дизопроксил фумарат и эмтрицитабин, вместо двух этих средств в отдельных лекарственных формах.

3 – сыпь наблюдалась эксфолиативного, генерализованного, пятнистого, пятнисто-папулезного, зудящего и везикулярного характера.

Значимые лабораторные отклонения, наблюдавшиеся в этом исследовании, отражены в таблице 6.

**Таблица 6.** Значимые отклонения лабораторных показателей, наблюдавшиеся у  $\geq 1\%$  пациентов в различных группах лечения исследования 934 (0 – 144 недель)

	Эмтрицитабин + тенофовир + эфавиренз <sup>1</sup> (n=257)	Зидовудин/ламивудин + эфавиренз (n=254)
Лабораторные отклонения $\geq 3$ степени тяжести	30%	26%
Холестерол (>240 мг/дл)	22%	24%
Креатинкиназа (мужчины: >990 Ед/л) (женщины: >845 Ед/л)	9%	7%
Сывороточная амилаза (>175 Ед/л)	8%	4%
Щелочная фосфатаза (>550 Ед/л)	1%	0%
АСТ (мужчины: >180 Ед/л) (женщины: >170 Ед/л)	3%	3%
АЛТ (мужчины: >215 Ед/л) (женщины: >170 Ед/л)	2%	3%
Гемоглобин (<80 г/л)	0%	4%
Гипергликемия (>25 г/л)	2%	1%

Гематурия (>75 эритроцитов в поле зрения)	3%	2%
Глюкозурия ( $\geq 3+$ )	<1%	1%
Нейтропения (<750/мм <sup>3</sup> )	3%	5%
Триглицериды (>750 мг/дл)	4%	2%

1 – в период с 96 по 144 недели исследования пациенты получали комбинированный препарат в одной таблетке, содержащий тенофовира дизопроксил fumarat и эмтрицитабин, вместо двух этих средств в отдельных лекарственных формах.

### *Дети*

Оценка побочных реакций основана на данных открытого неконтролируемого исследования 203, в котором 116 ВИЧ-1 инфицированных детей получали эмтрицитабин в течение 48 недель. В общей сложности, профиль побочных реакций у детей был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Гиперпигментация наблюдалась более часто у детей. К дополнительным нежелательным явлениям, зарегистрированными у детей, относится анемия.

У детей, которые получали терапию эмтрицитабином в течение 48 недель, нежелательные явления, независимо от причинной связи, включали следующее: инфекции (44%), гиперпигментация (32%), усиление кашля (28%), рвота (23%), средний отит (23%), сыпь (21%), ринит (20%), диарея (20%), лихорадка (18%), пневмония (15%), гастроэнтерит (11%), боли в животе (10%), анемия (7%). Изменения лабораторных показателей 3-4 степени тяжести, возникшие в ходе лечения, наблюдались у 9% детей и включали повышение уровня амилазы > 2 ВГН (n = 4), нейтропению <750/мм<sup>3</sup> (n = 3), увеличение уровня АЛТ > 5 ВГН (n = 2), креатинфосфокиназы > 4 ВГН (n = 2) и по одному случаю повышения содержания билирубина (> 3 ВГН), гаммаглутамилтранспептидазы (> 10 ВГН), липазы (> 2,5 ВГН), снижение гемоглобина (< 70 г/л), а также снижение уровня глюкозы (< 4 г/л).

### **ВОЗМОЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

В концентрациях *in vitro*, в 14 раз превышающих концентрации *in vivo*, эмтрицитабин не подавлял метаболизм препаратов, который осуществляется через одну из человеческих изоформ цитохрома CYP: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Эмтрицитабин не ингибировал процесс глюкуронизации, осуществляемый посредством фермента уридин-5'-дифосфоглюкуронилтрансферазы. На основании этих данных и известного пути выведения эмтрицитабина возможность потенциального

взаимодействия эмтрицитабина с другими лекарственными препаратами через систему цитохрома СYP невелика.

В исследованиях, проведенных на здоровых добровольцах, не наблюдалось клинически значимых лекарственных взаимодействий между эмтрицитабином и фамцикловиrom, индинавиром, ставудином, тенофовира дизопроксила фумаратом, зидовудином.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

### *Общие*

Эмтрицитабин не следует назначать одновременно с препаратами, которые содержат эмтрицитабин или с препаратами, которые содержат ламивудин (из-за его сходства с эмтрицитабином). Это такие препараты, как Эмтрива (эмтрицитабин), Атрипла (эфавиренз/эмтрицитабин/тенофовир), Комбивир (ламивудин/зидовудин), Эпивир (ламивудин), Эпивир-НВV (ламивудин), Эпзиком (абакавир/ламивудин), Тризивир (абакавир/ламивудин/зидовудин).

### *Лактатацидоз/гепатомегалия со стеатозом*

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

### *Пациенты, одновременно инфицированные ВИЧ и вирусом гепатита В*

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам перед началом антиретровирусной терапии рекомендуется провести анализ на наличие хронического гепатита В. Эмтрицитабин не одобрен для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (НВV), а также не установлены безопасность и эффективность эмтрицитабина и для пациентов, одновременно инфицированных вирусом гепатита В и ВИЧ. Сообщалось о выраженном резком обострении гепатита В у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и НВV, которые прекратили применять эмтрицитабин. У некоторых пациентов, которые получали

лечение эмтрицитабином, обострение гепатита В сопровождалось печеночной декомпенсацией и повреждением печени. У пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и HBV, которые прекратили применение эмтрицитабина, функцию печени следует контролировать клиническими и лабораторными методами, по крайней мере, на протяжении нескольких месяцев. При необходимости следует начать лечение гепатита В.

#### *Распределение жировой ткани*

У пациентов, получавших антиретровирусную терапию, наблюдали перераспределение / аккумуляцию жировой ткани тела, включая ожирение в области живота, дорсоцервикальное отложение жира ("горб бизона"), потерю жировой ткани на конечностях, потерю жировой ткани на лице, увеличение груди и "кушингоидный вид". Механизм развития и долгосрочные эффекты данных изменений не известны. Причинно-следственная связь не установлена.

#### *Синдром иммунного восстановления*

Сообщалось о синдроме иммунного восстановления у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, включающую эмтрицитабин. В начальной фазе комбинированного антиретровирусного лечения у пациентов, иммунная система которых реагирует на лечение, возможно развитие воспалительной реакции на замедленные или остаточные оппортунистические инфекции (инфекции, вызванные *Mycobacterium avium*, цитомегаловирусная инфекция, пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (PCP), или туберкулез), что может потребовать дальнейшего обследования и лечения.

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

#### *Информация для пациентов*

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

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

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

**ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

СОГЛАСОВАНО

Не было зарегистрировано увеличения частоты возникновения пороков развития плода в исследованиях эмбрио- и фетотоксичности эмтрицитабина у мышей при экспозиции (AUC) препарата примерно в 60 раз выше, а у кроликов примерно в 120 раз выше AUC у человека при приеме рекомендуемых ежедневных доз эмтрицитабина. Однако адекватных контролируемых исследований применения эмтрицитабина у беременных женщин не проводилось. Учитывая невозможность полной экстраполяции данных *in vivo* на репродуктивную систему человека, использовать эмтрицитабин у беременных женщин возможно только по жизненным показаниям.

*Женщины, кормящие грудью*

ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуют кормить грудью с целью предупреждения риска постнатальной передачи ВИЧ. Не известно, проникает ли эмтрицитабин в женское молоко. Из-за риска передачи ВИЧ-инфекции и возможности возникновения тяжелых побочных реакций у новорожденного, матери не должны кормить грудью на протяжении терапии препаратом.

**ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ***Дети*

Эффективность и безопасность применения эмтрицитабина у пациентов в возрасте от 3 месяцев до 21 года изучалась в 3 открытых нерандомизированных клинических исследованиях. Препарат вводился 169 инфицированным пациентам. Фармакокинетика эмтрицитабина изучалась также на 20 новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Все новорожденные были ВИЧ-негативными по окончании исследования. Однако этих данных не достаточно для оценки эффективности эмтрицитабина в качестве профилактики передачи вируса от матери ребенку, а также лечения ВИЧ-инфицированных новорожденных детей.

*Пожилый возраст*

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

81854

**Нарушение функции почек**

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

**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ**

Не проводились исследования влияния препарата на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Пациенты должны быть проинформированы о возможном головокружении при лечении эмтрицитабином.

**ФОРМА ВЫПУСКА**

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

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

**СРОК ГОДНОСТИ**

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

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

Произведено для ЗАО «БИОКАД»:

ЦЗЯНСУ ТАСЛИ ДИИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД, № 29, ул. Западный Ченнан, район Кинпу, Хуайан, КНР.

Упаковка и выпускающий контроль качества:

8 1 8 5 4

ЗАО «БИОКАД», 143422, Московская обл., Красногорский район, село Петрово-Дальнее.  
Телефон: +7 (495) 992 66 28, факс: + 7 (495) 992 82 98

Министерство  
ЛП 002506 - 170614  
СОГЛАСОВАНО

Вице-президент по разработкам и исследованиям  
ЗАО «БИОКАД»



Р.А. Иванов

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 г.

МЗ РФ  
Экспертный отчет  
действителен для данной  
версии документа  
0 0 0 0 0 0 0 0 0 3