

Инструкция
по медицинскому применению лекарственного средства
(для пациентов)

ФОВИРЕМ

Торговое наименование
ФОВИРЕМ

Международное непатентованное наименование
Tenofovir disoproxil and emtricitabine

Форма выпуска
Таблетки, покрытые оболочкой 200 мг/300 мг

Состав
Одна таблетка содержит:
активное вещество: эмтрицитабин 200 мг, тенофовир дизопроксил фумарат 300 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, магния стеарат;
оболочка Опадри II синий: гидроксипропилцеллюлоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), триацетин, индигокармина алюминиевый лак (Е132).

Описание
Капсуловидные таблетки, покрытые оболочкой голубого цвета, с гравировкой «Н» с одной стороны и «124» с другой. Допускается шероховатость поверхности таблеток.

Фармакотерапевтическая группа
Противовирусные средства системного применения. Комбинации противовирусных препаратов для лечения ВИЧ инфекции.
Код АТС: J05AR03

Показания к применению
Лечение ВИЧ-1 инфекции:
Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.
Лечение ВИЧ-1 инфекции у подростков с 12 лет, имеющих резистентность к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, или которым не подходят схемы лечения на основе препаратов первой линии вследствие токсичности.
Доконтактная профилактика (ДКП):
В сочетании с практикой безопасного секса для ДКП с целью снижения риска передачи половым путем ВИЧ-1 инфекции у взрослых при повышенном риске.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ.
Применение для презекспозиционной профилактики у пациентов с неустановленным или положительным ВИЧ-1-статусом.

Способ применения и дозы

Лечение должен начать врач, который имеет опыт в лечении ВИЧ-инфекции. Внутрь, предпочтительно с едой. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

Таблетку можно принять сразу после ее растворения приблизительно в 100 мл воды, апельсинового или виноградного сока.

Режим дозирования

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше и весом не менее 35 кг: 1 таблетка 1 раз в сутки.

Профилактика ВИЧ-1 инфекции у взрослых: 1 таблетка 1 раз в сутки.

В случае необходимости коррекции дозы или прекращения приема одного из компонентов препарата, пациента следует перевести на прием отдельных препаратов эмтрицитабина или тенофовира. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению указанных препаратов.

Если прием дозы был пропущен, и прошло менее 12 часов от обычного времени приема дозы, то пациенту следует как можно скорее принять препарат и вернуться к обычному режиму приема препарата. Если после пропуска приема дозы прошло более 12 часов и пора принимать следующую дозу, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, а необходимо вернуться к обычному режиму приема препарата.

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

Особые указания по дозированию

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция режима дозирования.

Нарушения функции почек

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся из организма вместе с мочой, поэтому у пациентов с нарушением функции почек повышается AUC эмтрицитабина и тенофовира (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Препарат следует применять у пациентов с КК < 80 мл/мин только в том случае, если потенциальная польза лечения превышает потенциальный риск (см. таблицу 1).

Таблица 1. Рекомендации по режиму дозирования у взрослых пациентов с нарушением функции почек

Степень нарушения функции почек	Лечение ВИЧ-1 инфекции	Профилактика ВИЧ-1 инфекции
Легкие нарушения функции почек (КК 50-80 мл/мин)	Ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют о целесообразности приема препарата один раз в сутки.	Ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют о целесообразности приема препарата один раз в сутки у ВИЧ-1 неинфицированных лиц с КК 60-80 мл/мин. Препарат не рекомендуется для использования у ВИЧ-1 неинфицированных лиц с КК < 60 мл/мин, поскольку он не изучался в этой популяции.
Умеренные нарушения функции почек (КК 30-49 мл/мин)	Применение препарата каждые 48 часов рекомендуется	Не рекомендуется использовать в этой популяции.

	на основании моделирования фармакокинетических данных после однократного приема эмтрицитабина и тенофовир дизопроксил фумарата у лиц, не инфицированных ВИЧ, с различной степенью нарушения функции почек.	
Тяжелые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин) и пациенты, которые находятся на гемодиализе	Применение препарата не рекомендуется, потому что с помощью комбинированной таблетки нельзя достичь соответствующего уменьшения дозы.	Не рекомендуется использовать в этой популяции.

Дети с нарушением функции почек

Применение препарата не рекомендуется у лиц в возрасте до 18 лет с нарушением функции почек.

Нарушение функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 12 лет пока не установлена.

Побочное действие

Краткие данные о профиле безопасности

ВИЧ-1 инфекция

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

Доконтактная профилактика

В ходе двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 2830 неинфицированных ВИЧ-1 взрослых лиц, которые получали оригинальный препарат один раз в сутки в качестве доконтактной профилактики, никаких новых нежелательных реакций в связи с приемом оригинального препарата выявлено не было. Пациентов наблюдали в среднем в течение 71 и 87 недель, соответственно. Наиболее частой нежелательной реакцией в группе оригинального препарата одного из исследований была головная боль (1 %).

Данные о побочных реакциях в виде сводной таблицы

Классификация частоты развития побочных эффектов: очень часто (>1/10), часто (>1/100, но <1/10), нечасто (>1/1000, но <1/100), редко (>1/10000, но <1/1000).

Таблица 2. Побочные реакции, ассоциированные с приемом препарата и относящиеся к отдельным компонентам препарата, на основании клинического исследования и пострегистрационного анализа

Частота	Эмтрицитабин	Тенофовир дизопроксил фумарата
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:		
Часто	Нейтропения	

Нечасто	Анемия ²	
Нарушения со стороны иммунной системы:		
Часто	Аллергическая реакция	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания:		
Очень часто		Гипофосфатемия ¹
Часто	Гипергликемия, гипертриглицеридемия	
Нечасто		Гипокалиемия ¹
Редко		Лактоацидоз
Нарушения психики:		
Часто	Необычные сновидения, бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы:		
Очень часто	Головная боль	Головокружение
Часто	Головокружение	Головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:		
Очень часто	Диарея, тошнота	Диарея, рвота, тошнота
Часто	Общее повышение активности амилазы, в том числе амилазы поджелудочной железы, повышение активности липазы, рвота, боли в животе, диспепсия	Боли в животе, вздутие, метеоризм
Не часто		Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:		
Часто	Повышение активности АСТ и/или АЛТ, гипербилирубинемия	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
Редко		Жировая дистрофия печени, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:		
Очень часто		Кожная сыпь
Часто	Везикулобулезная, пустулезная, макулопапулезная сыпь, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации) ²	
Нечасто	Ангioneвротический отек ³	
Редко		Ангioneвротический отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:		
Очень часто	Повышение активности креатинкиназы	
Нечасто		Рабдомиолиз ¹ , мышечная слабость ¹
Редко		Остеомаляция (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях) ^{1,3} , миопатия ¹
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:		

Нечасто		Повышение креатинина, протеинурия, проксимальная тубулопатия, включая синдром Фанкони
Редко		Почечная недостаточность (острая и хроническая), острый тубулярный некроз, нефрит (в том числе острый интерстициальный нефрит) ³ , нефрогенный несахарный диабет
Общие расстройства и нарушения в месте введения:		
Очень часто		Астения
Часто	Боль, астения	

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

² При применении эмтрицитабина у детей анемия наблюдалась часто, а изменение цвета кожи (участки гиперпигментации) очень часто.

³ Побочная реакция была установлена во время пострегистрационного наблюдения, но не регистрировалась в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях с участием взрослых или клинических исследованиях с применением эмтрицитабина с участием ВИЧ-инфицированных детей, или в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, или в расширенной программе доступа к тенофовиру. Частота определялась методом статистического расчета, исходя из общего числа пациентов, получавших эмтрицитабин в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (n=1563) или тенофовир в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и в расширенной программе доступа (n=7319).

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции почек

Поскольку прием препарата может привести к нарушению функции почек, рекомендуется контролировать их функцию. Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала или отмечалось улучшение после отмены тенофовира. Тем не менее, у некоторых пациентов, отмена тенофовира приводила к неполному восстановлению сниженного уровня КК. Пациенты с риском развития почечной недостаточности (например, пациенты с исходным риском почечной недостаточности, сопутствующая ВИЧ-инфекция, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами) находятся в группе повышенного риска неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену тенофовира.

Взаимодействие с диданозином

Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется, так как это приводит к повышению системной концентрации диданозина на 40-60 %, что может увеличивать риск развития побочных реакций, связанных с приемом диданозина. Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактацидоза, иногда с летальным исходом.

Метаболические параметры

Масса тела и концентрация липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться во время антиретровирусной терапии.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция

на асимптоматические или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса); однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, в частности у пациентов с общеизвестными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или длительным приемом комбинированной антиретровирусной терапии. Частота возникновения указанного явления неизвестна.

Дети

В дополнение к нежелательным реакциям, о которых сообщалось при лечении взрослых пациентов, анемия (9,5 %) и обесцвечивание кожи (31,8 %) чаще наблюдались в клинических исследованиях эмтрицитабина у детей (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет), чем у взрослых (табличное резюме нежелательных реакций).

Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов детского возраста (от 2 до <18 лет), получавших лечение тенофовир дизопроксил фумаратом, соответствовали тем, которые наблюдались при клинических исследованиях тенофовир дизопроксил фумарата у взрослых. В клинических исследованиях ВИЧ-1 инфицированных пациентов детского возраста от 2 до <18 лет и ВГВ инфицированных подростков в возрасте 12 лет до <18 лет, сообщалось о снижении минеральной плотности костей (МПК) у пациентов, получавших тенофовир дизопроксил фумарат.

89 ВИЧ-1 инфицированных пациентов детского возраста (диапазон от 2 до 15 лет) получали тенофовир дизопроксил фумарат в среднем в течение 313 недель. Четыре пациента прекратили лечение в связи с нежелательными реакциями, соответствовавшими тубулопатии проксимального типа.

Другие особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку тенофовир может вызывать поражение почек, пациентам с нарушением функции почек, принимающим данный препарат, рекомендуется постоянный контроль функции почек.

Ко-инфекция ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС

Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС был схож с профилем безопасности, который наблюдался у пациентов, инфицированных только ВИЧ. Тем не менее, как ожидалось, повышение уровней АСТ и АЛТ у данной группы пациентов встречалось чаще, чем в общей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

Обострения гепатита после прекращения лечения

У ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующей инфекцией ВГВ отмечались клинические и лабораторные признаки обострения гепатита после прекращения лечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

Передозировка

В случае передозировки за пациентом необходимо наблюдать относительно проявлений токсичности и, если необходимо, применять стандартное поддерживающее лечение. До 30 % дозы эмтрицитабина и приблизительно 10 % дозы тенофовира могут быть выведены с помощью гемодиализа. Неизвестно, выводится ли эмтрицитабин или тенофовир путем перитонеального диализа.

Меры предосторожности

Общие

Передача ВИЧ

Несмотря на то, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии значительно снижает риск передачи инфекции половым путем, нельзя исключать остаточный риск. Необходимо принимать соответствующие меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ.

Пациенты с ВИЧ-1, несущие мутации

Не следует назначать препарат пациентам, ранее получавшим антиретровирусную терапию, с ВИЧ-1, несущим мутацию K65R.

Общая стратегия профилактики ВИЧ-1

Препарат не всегда эффективен для профилактики инфицирования ВИЧ-1. Неизвестно, сколько времени после начала приема препарата требуется для наступления защитного эффекта.

Препарат следует использовать только для предэкспозиционной профилактики (ПрЭП) в рамках общей стратегии профилактики ВИЧ-1, включая использование других мер профилактики ВИЧ-1 (например, постоянное и правильное использование презервативов, знание ВИЧ-1 статуса, регулярное обследование на другие инфекции, передающиеся половым путем).

Риск развития резистентности при наличии не выявленной ВИЧ-1 инфекции

Препарат следует использовать только для снижения риска заражения ВИЧ-1 у лиц с подтвержденным ВИЧ-отрицательным статусом. Лица должны регулярно повторно подтверждать ВИЧ-отрицательный статус (например, по крайней мере каждые 3 месяца) с использованием комбинированного теста на антиген / антитело, на фоне приема препарата для ПрЭП.

Препарат не заменяет полный режим лечения ВИЧ-1, и у людей с не выявленной инфекцией ВИЧ-1, принимавших только тенофовир с эмтрицитабином выявлялись мутации ВИЧ-1, связанные с резистентностью.

При наличии клинических симптомов, связанных с острой вирусной инфекцией и подозрении на недавнее (менее 1 месяца) воздействие ВИЧ-1, использование препарата необходимо отложить, по меньшей мере, на один месяц, и подтвердить статус ВИЧ-1 до начала ПрЭП с помощью препарата.

Важность приверженности

Следует рекомендовать лицам, неинфицированным ВИЧ-1, строго придерживаться рекомендуемой схемы приема препарата. Эффективность препарата в снижении риска заражения ВИЧ-1 тесно коррелирует с приверженностью лечению, о чем свидетельствуют измеряемые концентрации лекарственного средства в крови.

Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В или С

ВИЧ-1 инфицированные пациенты с хроническим гепатитом В или С, получающие антиретровирусную терапию, подвергаются повышенному риску тяжелых и потенциально летальных побочных реакций со стороны печени. Врачи должны обратиться к действующим руководствам по лечению ВИЧ-инфекции у пациентов, дополнительно инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) или вирусом гепатита С (ВГС).

Безопасность и эффективность препарата для ПрЭП у пациентов с инфекцией ВГВ или ВГС не были установлены.

В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению препарата, предоставляемой производителем.

Тенофовир (дизопроксила фумарат) показан для лечения ВГВ, и эмтрицитабин продемонстрировал активность в отношении ВГВ в фармакодинамических исследованиях, однако безопасность и эффективность их комбинации не была установлена у пациентов с хронической ВГВ инфекцией.

Отмена препарата у пациентов, инфицированных ВГВ, может сопровождаться тяжелым обострением гепатита. За пациентами, инфицированными ВГВ, которые прекращают прием препарата, должно вестись тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное, по крайней мере, в течение нескольких месяцев после прекращения лечения препаратом. В случае необходимости может потребоваться возобновление терапии гепатита В. У пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом прекращение лечения не рекомендуется, поскольку возникающее после отмены лечения обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата не была установлена для пациентов, у которых значительные нарушения функции печени являются основным заболеванием. Фармакокинетика тенофовира изучена у пациентов с печеночными нарушениями, и у этих пациентов нет необходимости в коррекции дозы. Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов с печеночными нарушениями не исследовались. Исходя из минимального печеночного метаболизма и почечного пути выведения эмтрицитабина, маловероятно, чтобы пациентам с нарушением функции печени потребовалась коррекция дозы препарата.

У ВИЧ-1 инфицированных пациентов, у которых раньше были нарушения функции печени, включая хронический активный гепатит, наблюдается повышенная частота нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и за ними требуется тщательное наблюдение в соответствии со стандартной практикой. При признаках усиления заболевания печени для таких пациентов следует рассмотреть необходимость прерыва в лечении или его отмены.

Нарушения функции почек

Эмтрицитабин и тенофовир главным образом выводятся почками путем комбинации клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. Сообщалось о почечной недостаточности, нарушениях функции почек, повышенном уровне креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони) при применении тенофовир дизопроксил фумарата. Рекомендуется проведение расчета клиренса креатинина у всех пациентов до начала лечения препаратом.

У пациентов без факторов риска развития нарушений функции почек рекомендуется наблюдение за функцией почек (клиренс креатинина и уровень фосфата в сыворотке) после 2-4 недель лечения, через 3 месяца лечения и каждые 3-6 месяцев после.

Пациентам с риском нарушения функции почек необходимо более частое наблюдение за функцией почек.

Если уровень фосфата в сыворотке крови $<1,5$ мг/дал ($0,48$ ммоль/л) или клиренс креатинина снижен до < 50 мл/мин у любого пациента, который получает препарат эмтрицитабин и тенофовир, следует провести повторную оценку функции почек на протяжении одной недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче. Следует также рассмотреть необходимость прекращения лечения препаратом

эмтрицитабин и тенофовир пациентов с клиренсом креатинина, сниженным до <50 мл/мин, или с уровнем фосфата в сыворотке крови, сниженным до <1 мг/мл ($0,32$ ммоль/л).

Прекращение лечения также требуется в случае прогрессирующего снижения функции почек, если другая причина не была выявлена.

Безопасность комбинации тенофовира и эмтрицитабина в отношении влияния на функцию почек исследовалась у пациентов с ВИЧ-1 и нарушением функции почек (КК <80 мл/мин) в ограниченных клинических исследованиях. Для пациентов с клиренсом креатинина $30-49$ мл/мин рекомендуется коррекция интервала между приёмами. Данные ограниченных клинических исследований указывают на то, что удлиненные интервалы между приёмами не являются оптимальными и могут приводить к повышенной токсичности и, возможно, несоответствующей реакции. Кроме того, в небольшом клиническом исследовании было определено, что в подгруппе пациентов (КК - $50-60$ мл/мин), которые получали тенофовир в комбинации с эмтрицитабином каждые 24 часа, отмечалась в 2-4 раза более высокая экспозиция тенофовира и ухудшение функции почек. Поэтому при применении препарата пациентами с КК <60 мл/мин нужна тщательная оценка соотношения пользы-риска и тщательное наблюдение за функцией почек. Кроме этого, следует тщательно наблюдать за клинической реакцией на лечение у пациентов, которые получают препарат с продленными интервалами между приёмами. Применение препарата не рекомендуется пациентам с тяжёлыми почечными нарушениями (клиренс креатинина <30 мл/мин) и пациентам, которым необходим гемодиализ, так как с комбинированной таблеткой нельзя достичь необходимого уменьшения дозы.

Применение препарата не изучалось у лиц, не инфицированных ВИЧ-1 и КК <60 мл/мин, и поэтому он не рекомендуется к применению в этой популяции. Если уровень фосфата в сыворотке крови $<1,5$ мг/дал ($0,48$ ммоль/л) или клиренс креатинина снижен до <60 мл/мин у любого пациента, который получает эмтрицитабин и тенофовир для предэкспозиционной профилактики, 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. раздел «Побочное действие», проксимальная тубулопатия). Следует также рассмотреть необходимость прекращения приема препарата у пациентов с КК, сниженным до <60 мл/мин, или с уровнем фосфата в сыворотке крови, сниженным до <1 мг/мл ($0,32$ ммоль/л). Прекращение приема препарата также требуется в случае прогрессирующего снижения функции почек, если другая причина не была выявлена.

Влияние на костную ткань

Патологические изменения костной ткани (изредка ведущие к переломам) могут обуславливаться проксимальной почечной тубулопатией. При подозрении или выявлении патологических изменений костной ткани следует обратиться за консультацией к соответствующему специалисту.

В ходе 144-недельного контролируемого клинического исследования, в котором сравнивали тенофовир дизопроксила фумарат со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавиренцом у пациентов, которые раньше не получали антриретровирусного лечения, в обеих экспериментальных группах наблюдалось незначительное уменьшение минеральной плотности кости бедра и позвоночника. Уменьшение минеральной плотности костей позвоночника и изменения биомаркеров костной ткани по сравнению с исходными значениями было достоверно большим в группе, которая получала тенофовир дизопроксила фумарат до 144 недель. Снижение минеральной плотности кости бедра были достоверно большим в этой группе до 96 недель. Хотя после 144 недель не наблюдалось повышенного риска переломов или свидетельств клинически существенных отклонений состояния костной ткани от нормы.

В других исследованиях наиболее выраженное снижение минеральной плотности костей наблюдалось у пациентов, получавших тенофовир дизопроксила фумарат в составе схемы, содержащей усиленный ингибитор протеазы. Следует рассмотреть возможность применения альтернативной схемы лечения для пациентов с остеопорозом, которые подвергаются высокому риску переломов.

Нарушения со стороны почек и костной системы в педиатрической популяции

Достоверные сведения, о долгосрочном влиянии тенофовира дизопроксила на почки и костную систему во время лечения инфекции ВИЧ-1 в педиатрической популяции отсутствуют. Кроме того, нельзя гарантировать обратимость нефротоксичности после прекращения применения тенофовира дизопроксила. Рекомендуется тщательная оценка соотношения пользы / риска при использовании препарата для лечения ВИЧ-1-инфекции и надлежащий мониторинг во время лечения (включая решение о прекращении лечения или необходимости его дополнения) в каждом конкретном случае.

Нарушение функции почек

В клиническом исследовании у педиатрических пациентов с ВИЧ-1 в возрасте от 2 до <12 лет зарегистрированы нежелательные реакции со стороны почек проявляющиеся проксимальной почечной тубулопатией.

Функцию почек (клиренс креатинина и уровень фосфата сыворотки) следует оценивать до начала лечения препаратом, а также во время его применения так же, как у взрослых.

Если уровень сывороточного фосфата у любого педиатрического пациента, получающего препарат составляет <3,0 мг/дл (0,96 ммоль/л), следует провести повторную оценку функции почек в течение одной недели, включая измерение концентрации глюкозы, калия в крови и глюкозы в моче. Если подозревается или обнаруживается нарушение функции почек, следует проконсультироваться с нефрологом и рассмотреть возможность отмены препарата.

В случае прогрессирующего снижения функции почек, если не было выявлено никакой другой причины также следует рассмотреть возможность отмены препарата.

Относительно риска почечной токсичности при совместном применении с другими лекарственными средствами следует руководствоваться теми же рекомендациями, что и для взрослых.

Применение препарата лицам в возрасте до 18 лет с почечной недостаточностью не рекомендуется. Лечение не следует начинать у педиатрических пациентов с почечной недостаточностью, а также следует прекратить если почечная недостаточность развивается во время лечения.

Влияние на костную систему

Применение тенофовир дизопроксила может вызвать снижение минеральной плотности костей. Отдаленное влияние изменений минеральной плотности костей, вызванных тенофовира дизопроксидом на состояние костной системы и риск переломов в будущем в настоящее время неизвестны.

Если во время лечения препаратом у любого педиатрического пациента обнаруживаются или подозреваются аномалии костей, следует получить консультацию эндокринолога и / или нефролога.

Масса тела и метаболические параметры

Масса тела и концентрация липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться во время антиретровирусной терапии. Такие изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. Существуют некоторые доказательства влияния лечения на концентрацию липидов, в то же время отсутствуют убедительные доказательства связи увеличения массы тела с конкретными видами лечения. Следует контролировать концентрацию

цию липидов и глюкозы в крови в соответствии с утвержденными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения обмена липидов следует корректировать в соответствии клиническими рекомендациями.

Нарушение митохондриальной функции

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий различной степени, которое наиболее выражено при приеме ставудина, диданозина и зидовудина. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному влиянию аналогов нуклеозидов; они в основном касаются схем лечения, включающих зидовудин. Основными неблагоприятными явлениями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипидемия). Эти явления часто являются кратковременными.

Поступали редкие сообщения о некоторых неврологических нарушениях, которые начинались позже (гипертония, конвульсии, аномальное поведение). На сегодняшний день неизвестно, являются ли неврологические нарушения временными или постоянными. Эти данные следует учитывать в отношении любого ребенка, который подвергался влиянию аналога нуклеозида и нуклеотида *in utero*, при наличии тяжелых клинических проявлений неизвестной этиологии, особенно неврологических симптомов. Эти результаты не влияют на существующие национальные рекомендации использовать антиретровирусное лечение беременным женщинам для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммунной недостаточностью на время введения комбинированной антиретровирусной терапии (combination antiretroviral therapy - CART) может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические или остаточные оппортунистические патогены, что может вызвать тяжелые клинические состояния или усиление выраженности симптомов. Обычно такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев с начала CART. Соответствующими примерами являются цитомегаловирусный ринит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония *Pneumocystis jirovecii*. Любые воспалительные симптомы следует оценивать и в случае необходимости назначать лечение. Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (таких как болезнь Грейвса), сопровождавших реактивацию иммунитета; однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

Оппортунистические инфекции

У пациентов, которые получают эмтрицитабин и тенофовир или любой другой антиретровирусный препарат, может продолжаться развитие оппортунистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции, в связи с этим должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врачей, которые имеют опыт лечения пациентов с заболеваниями, связанными с ВИЧ.

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелое угнетение иммунитета, более высокий индекс массы тела), про случаи остеонекроза сообщалось в частности у пациентов с прогрессирующим ВИЧ-заболеванием и/или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии (CART). Пациентам следует рекомендовать обратиться за консультацией к врачу при появлении ломоты или боли в суставах, скованности суставов или затруднениях в движении.

Совместное применение других лекарственных средств

Следует избегать применения препарата эмтрицитабин и тенофовир с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств. Если сопутствующее

применение препарата и нефротоксических средств является неизбежным, то рекомендуется еженедельно контролировать функцию почек.

Сообщалось о случаях развития острой почечной недостаточности после начала приема высоких доз или нескольких нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у ВИЧ-1 инфицированных пациентов, получавших тенофовир дизопроксила фумарат, и с факторами риска нарушения функции почек. В случае совместного применения препарата эмтрицитабин и тенофовир с НПВС, необходимо адекватно контролировать функцию почек.

Сообщалось о более высоком риске нарушения функции почек у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших тенофовир дизопроксила фумарат в сочетании с ингибитором ритонавира или кобицистат, усиленный ингибитор протеазы. Для этих пациентов требуется тщательный мониторинг функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У ВИЧ-1-инфицированных пациентов с факторами риска нарушения функции почек следует тщательно оценить совместное применение фумарата тенофовир дизопроксила с усиленным ингибитором протеазы.

Эмтрицитабин и тенофовир не следует применять одновременно с другими лекарственными препаратами, которые содержат эмтрицитабин, тенофовир дизопроксила (в виде фумарата), тенофовира алафенамид или другие аналоги цитидина, такие как ламивудин и (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), эмтрицитабин и тенофовир не следует применять одновременно с адефовира дипивоксилом.

Применение с ледипасвиром и софосбувиром или софосбувиром и велпатасвиром

Было показано, что совместное применение тенофовир дизопроксил фумарата с ледипасвиром/софосбувиром или софосбувиром/велпатасвиром увеличивает концентрацию тенофовира в плазме, особенно при использовании вместе с режимом терапии ВИЧ, содержащим тенофовир дизопроксила фумарат и фармакокинетический усилитель (ритонавир или кобицистат). Безопасность тенофовир дизопроксил фумарата при совместном применении с ледипасвиром/софосбувиром или софосбувиром/велпатасвиром и фармакокинетическим усилителем не установлена. Следует учитывать потенциальный риск и пользу, связанные с совместным применением, особенно у пациентов с повышенным риском нарушения функции почек. Пациентов, получающих ледипасвир/софосбувир или софосбувир/велпатасвир одновременно с тенофовир дизопроксила фумаратом и усиленным ингибитором протеазы ВИЧ, следует контролировать для выявления побочных реакций, связанные с приемом тенофовир дизопроксил фумарата.

Одновременное применение тенофовир дизопроксил фумарата и диданозина

Одновременное применение не рекомендуется, поскольку оно приводит к 40-60 % повышению системной концентрации диданозина, что может увеличивать риск развития связанных с диданозином побочных реакций. Редко сообщалось о случаях панкреатита или лактацидоза иногда с летальным исходом. Одновременное введение тенофовир дизопроксил фумарата и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, что, возможно, обусловлено внутриклеточным взаимодействием, повышающим уровень фосфорилированного (то есть активного) диданозина. Уменьшение дозы диданозина до 250 мг при совместном применении с тенофовир дизопроксила фумаратом, были связаны с сообщениями о высокой частоте вирусологической неэффективности лечения при приеме некоторых исследованных комбинаций.

Тройная нуклеозидная терапия

Поступали сообщения о высокой частоте вирусологической неэффективности лечения и появлении резистентности на ранней стадии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, если тенофовир дизопроксила фумарат сочетался с ламивудином и абакавиром, а также с ламивудином и диданозином по схеме введения 1 раз в сутки. Ламивудин и эмтрицитабин обладают тесным структурным сходством, а также сходной фармакокинетикой и фармакодинамикой.

Поэтому такая же проблема может наблюдаться при применении препарата эмтрицитабин и тенофовир с третьим нуклеозидным аналогом.

Пожилые пациенты

Препарат не изучался у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет). У лиц старше 65 лет существует высокая вероятность сниженной функции почек, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата эмтрицитабин и тенофовир пожилым пациентам.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат содержит лактозу. Не следует принимать эмтрицитабин и тенофовир пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости лактозы, синдромом недостаточности лактазы Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследование взаимодействия проведены только у взрослых.

Поскольку препарат содержит эмтрицитабин и тенофовир дизопроксила фумарат, то любые взаимодействия, характерные для активных веществ, могут иметь место и для комбинированного препарата. Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Фармакокинетика равновесного состояния эмтрицитабина и тенофовира не подвергалась влиянию, если эмтрицитабин и тенофовир дизопроксила фумарат принимались вместе, в сравнении с введением каждого лекарственного препарата отдельно.

Исследования *in vitro* и клинического фармакокинетического взаимодействия показали низкую возможность взаимодействий, опосредованных CYP450, при участии эмтрицитабина и тенофовир дизопроксил фумарата с другими лекарственными средствами.

Совместное применение не рекомендуется

Эмтрицитабин и тенофовир не следует применять одновременно с другими лекарственными препаратами, которые содержат эмтрицитабин, тенофовир дизопроксила (в виде фумарата), тенофовира алафенамид или другие аналоги цитидина, такие как ламивудин. Эмтрицитабин и тенофовир не следует применять одновременно с адефовира дипивоксилом.

Диданозин: Одновременное применение препарата и диданозина не рекомендуется. При совместном применении тенофовир дизопроксил фумарата с диданозином отмечалось значимое повышение C_{max} и AUC последнего.

Лекарственные средства, выводимые через почки: Эмтрицитабин и тенофовир в основном выводятся из организма через почки, совместное применение препарата с лекарственными средствами, которые снижают функцию почек или конкурируют за активную канальцевую секрецию (на пример, цидофовир), может увеличить концентрацию в сыворотке крови эмтрицитабина, тенофовира и/или совместно применяемых препаратов.

Следует избегать применения препарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств. Некоторые примеры включают, но не ограничиваются аминогликозидами, амфотерицином В, фоскарметом, ганцикловиром, пентамидином, ванкомицином, цидофовиром или интерлейкином-2.

Взаимодействия эмтрицитабина

In vitro эмтрицитабин не ингибировал метаболизм, опосредованный любой из следующих изоформ CYP450 человека: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Эмтрицитабин не ингибировал активность фермента, ответственного за глюкуронидацию.

Нет клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при совместном назначении эмтрицитабина с индинавиром, зиновудином, ставудином или фамцикловиром.

На данный момент не существует клинического опыта одновременного применения эмтрицитабина и аналогов цитидина. Таким образом, для лечения ВИЧ-инфекции эмтрицитабин и тенофовир не следует принимать в комбинации с ламивудином или зальцитабином.

Взаимодействия, касающиеся тенофовира

Одновременное назначение ламивудина, индинавира, эфавиренца, нелфинавира или саквинавира (усиленного ритонавира) вместе с тенофовир дизопроксила фумаратом не вызывало клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Если тенофовир дизопроксила фумарат применялся с лопинавиром/ритонавиром, изменений в фармакокинетике лопинавира и ритонавира не наблюдалось. Значение AUC тенофовира увеличивалось приблизительно на 30 %, если тенофовир дизопроксила фумарат применялся с лопинавиром/ритонавиром. Более высокие концентрации тенофовира могут усиливать нежелательные явления, связанные с тенофовиром, включая почечные нарушения. Если тенофовир дизопроксила фумарат применялся с атазанавиром, наблюдалось уменьшение концентраций атазанавира (уменьшение на 25 % и 40 % AUC и C_{min} , соответственно, в сравнении с атазанавиром в дозе 400 мг). Если ритонавир добавлялся к атазанавиру, негативное влияние тенофовира на C_{min} атазанавира было значительно меньше, в то время как уменьшение значения AUC оставалось тем же (уменьшение на 25 % и 26 % AUC и C_{min} соответственно, в сравнении с атазанавиром/ритонавиром 300/100 мг). Одновременное введение атазанавира/ритонавира с тенофовиром приводило к увеличению на 37 % и 29 % AUC и C_{min} тенофовира, соответственно. Более высокие концентрации тенофовира могут усиливать нежелательные явления, связанные с тенофовиром, включая почечные нарушения.

Тенофовир выводится почками, как путем фильтрации, так и активной секреции через транспортеры органических анионов человека 1 (human organic anion transporter 1 - hOAT1). Одновременное применение тенофовир дизопроксил фумарата с другими лекарственными препаратами, которые также активно выводятся через анионные транспортеры (например, с цидофовиром), может вызывать повышение концентрации тенофовира или лекарственного препарата, который применяется одновременно.

Тенофовир дизопроксила фумарат не оценивался у пациентов, которые получали нефротоксические лекарственные средства (например, аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлейкин-2).

Следует избегать применения тенофовир дизопроксил фумарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств. Если одновременного применения тенофовир дизопроксил фумарата и нефротоксических препаратов избежать невозможно, нужно проводить еженедельное наблюдение за функцией почек.

Одновременное применение тенофовир дизопроксил фумарата и метадона, рибавирина, рифампицина, адефовира дипивоксила или гормональных контрацептивов норгестимата/этинил эстрадиола не приводило к какому-либо фармакокинетическому взаимодействию.

Взаимодействия, касающиеся комбинации тенофовира и эмтрицитабина

Одновременное применение такролимуса с комбинированным средством эмтрицитабин/тенофовир дизопроксила фумарат не приводило к каким-либо клинически значимым взаимодействиям.

Применение в период беременности и лактации

Беременность

Небольшой объем данных о беременных женщинах (от 300 до 1000 случаев беременности) указывает на отсутствие пороков развития или фетальной / неонатальной токсичности, связанной с приемом эмтрицитабина и тенофовир дизопроксил фумарата.

Исследования на животных не указывают на прямые или опосредованные влияния эмтрицитабина или тенофовир дизопроксила на беременность, развитие плода или постнатальное развитие. При необходимости возможно применение препарата во время беременности.

Кормление грудью

Эмтрицитабин и тенофовир выделяются в грудное молоко. Недостаточно информации о влиянии эмтрицитабина и тенофовира на новорожденных / младенцев. Поэтому препарат не следует применять во время кормления грудью.

Рекомендуется, чтобы ВИЧ-инфицированные женщины ни при каких обстоятельствах не кормили грудью во избежание передачи ВИЧ ребенку.

Фертильность

Не имеется данных о влиянии препарата на фертильность у людей.

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

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с движущимися механизмами

Исследования, касающиеся влияния на способность управлять автомобилем и использования механизмов, не проводились. Но пациенты должны быть проинформированы, что во время лечения как эмтрицитабином, так и тенофовиром дизопроксил фумаратом, сообщалось о головокружении.

Упаковка

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный фольгой алюминиевой и укупороженный пластиковой крышкой с защитой от детей. Во флаконе присутствует с влагопоглотитель, не предназначенный для приема внутрь.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе (заявителе)

Произведено и расфасовано

Hetero Labs Limited, Индия

Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad, Telangana State, India.

Упаковано

ООО «Белалек», Республика Беларусь

222223, Минская область, Смолевичский район,

Китайско-Белорусский индустриальный парк «Великий камень»;

тел.: +375447777701

e-mail: info@belalek.by