

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эмтрицитабин Канон, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эмтрицитабин

Каждая таблетка содержит 200 мг эмтрицитабина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эмтрицитабин Канон применяется для лечения ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с массой тела более 33 кг (в составе комбинированной антиретровирусной терапии).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Назначение препарата Эмтрицитабин Канон должен инициировать врач, который имеет опыт в лечении ВИЧ-инфекции.

Режим дозирования

Максимальная разовая и суточная доза составляет 200 мг.

Взрослые

Рекомендованная доза - 1 таблетка 200 мг внутрь 1 раз в сутки.

Пропуск дозы

В случаях, когда опоздание в приеме очередной дозы эмтрицитабина составило менее 12 часов, следует принять пропущенную дозу как можно скорее, далее возобновить обычный режим приема препарата. Если опоздание в приеме эмтрицитабина составило более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, необходимо принять следующую дозу и возобновить график приема препарата.

При возникновении рвоты в течение часа после приема эмтрицитабина, необходимо повторно принять эмтрицитабин в назначенной дозе. Если рвота возникла более чем через 1 час после приема препарата, необходимости в приеме дополнительной дозы нет, прием следующей дозы происходит согласно предписанному графику.

Продолжительность терапии

Антиретровирусная терапия показана, как правило, в течение всей жизни.

Длительность терапии препаратом Эмтрицитабин Канон определяется индивидуально лечащим врачом.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Применение эмтрицитабина у пациентов старше 65 лет не изучалось. Препарат у данной категории пациентов следует применять с осторожностью вследствие возможного снижения выделительной функции печени. При отсутствии признаков почечной недостаточности коррекции рекомендуемой суточной дозы для взрослых не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Выведение эмтрицитабина происходит почками. При назначении эмтрицитабина пациентам с почечной недостаточностью наблюдается значительное усиление воздействия препарата. У пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин рекомендуется увеличивать интервал введения препарата, используя рекомендации, изложенные в таблице 1.

Таблица 1. Коррекция дозы эмтрицитабина у пациентов с почечной недостаточностью

	Клиренс креатинина, мл/мин		
	≥30	15–29	<15 или гемодиализ*
Рекомендованный интервал между приемами препарата Эмтрицитабин Канон таблетка 200 мг	200 мг каждые 24 часа	200 мг каждые 72 часа	200 мг каждые 96 часов

* Если прием эмтрицитабина приходится на день гемодиализа, препарат принимают за 12 часов до сеанса.

Безопасность и эффективность данных рекомендаций по коррекции интервалов между приемами препарата у пациентов с почечной недостаточностью и клиренсом креатинина <30 мл/мин не была клинически оценена. У этих пациентов следует проводить постоянный контроль функции почек и эффективности лечения.

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

Отсутствуют данные, позволяющие рекомендовать режим дозирования для детей с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с коинфекцией ВИЧ и гепатитом В

Пациенты с коинфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатитом В при прекращении лечения препаратом должны находиться под тщательным наблюдением на предмет обострения гепатита.

Дети

Дети с массой тела менее 33 кг

Безопасность и эффективность препарата Эмтрицитабин Канон у детей с массой тела менее 33 кг не установлены. Данные отсутствуют.

Дети с массой тела более 33 кг, которые могут проглотить целую таблетку

Рекомендованная доза – 1 таблетка 200 мг внутрь 1 раз в сутки.

Способ применения

Внутрь.

Независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к эмтрицитабину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- период грудного вскармливания;
- одновременное применение с комбинированными препаратами, содержащими эмтрицитабин, а также ламивудин;

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие

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

Отсутствует опыт применения эмтрицитабина у пациентов с неэффективностью текущего режима терапии или с неэффективностью нескольких режимов терапии. Следует соблюдать осторожность при назначении нового режима терапии пациентам с неэффективностью ранее проведенной терапии.

Одновременное применение с другими препаратами

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

Опportunистические инфекции

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

Передача ВИЧ-инфекции

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

Нарушение функции почек

Эмтрицитабин выводится из организма преимущественно посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, требующей диализа, рекомендуется увеличивать интервал введения препарата (см. раздел 4.2.). Клиническая оценка безопасности и эффективности терапии эмтрицитабином с увеличенным интервалом приема препарата не проводилась.

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

Вес и показатели метаболизма

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

Нарушение функции печени

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

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

Пациенты, одновременно инфицированные ВИЧ и вирусом гепатита В

In vitro эмтрицитабин активен против вируса гепатита В (ВГВ). Тем не менее, малоизученными остаются вопросы об эффективности и безопасности эмтрицитабина при применении у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГВ. Применение эмтрицитабина у пациентов с хроническим гепатитом В может привести к развитию YMDD-мутаций, которые также наблюдаются при терапии ламивудином. YMDD-мутации обуславливают резистентность к эмтрицитабину и ламивудину.

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

Коинфицированные ВИЧ/ВГВ пациенты должны находиться под тщательным клиническим и лабораторным наблюдением в течение по крайней мере нескольких месяцев

после прекращения лечения эмтрицитабином в связи с риском обострения гепатита.

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

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом начало антиретровирусной терапии может спровоцировать обострение бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может приводить к развитию тяжелых состояний, усугублению симптоматики. Как правило, подобные реакции наблюдались в течение нескольких первых недель и месяцев после начала антиретровирусной терапии.

Сообщалось о развитии цитомегаловирусного ретинита, генерализованной и/или очаговой микобактериальной инфекции, пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*. Появление любых симптомов воспаления требует обследования и при необходимости лечения.

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

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология остеонекроза считается многофакторной (включая использование глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, наличие тяжелой иммуносупрессии, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза регистрировались особенно часто у пациентов с тяжелой ВИЧ-инфекцией и/или при длительном приеме комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обращаться за консультацией к врачу при появлении ломоты или боли в суставах, скованности в суставах или затруднениях в движении.

Митохондриальная дисфункция

Было показано, что аналоги нуклеоз(т)идов могут в различной степени оказывать влияние на функции митохондрий, в наибольшей степени это относится к ставудину, диданозину и зидовудину. Поступали сообщения о развитии митохондриальных дисфункций у ВИЧ-негативных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов (в основном режимы, содержащие зидовудин).

Основными нежелательными реакциями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти явления часто носили транзиторный характер. Редко сообщалось о неврологических нарушениях, которые развивались позднее (гипертония, судороги, поведенческие нарушения). На сегодняшний день неизвестно, являются ли неврологические нарушения временными или постоянными. Все дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию нуклеозидных или нуклеотидных аналогов, даже ВИЧ-негативные новорожденные, в случае проявления соответствующих признаков или симптомов должны находиться под тщательным клинико-лабораторным наблюдением и пройти тщательное обследование на предмет возможного наличия митохондриальных изменений. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации по применению ВИЧ-положительными беременными женщинами антиретровирусной терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Пожилые пациенты

Применение эмтрицитабина не изучалось у пациентов в возрасте старше 65 лет. Следует с осторожностью подбирать дозу для пожилых пациентов, учитывая большую частоту нарушений функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания или прием других лекарственных средств (см. раздел 4.2.).

Дети

Помимо нежелательных реакций, наблюдавшихся у взрослых, в рамках клинических исследований у детей чаще наблюдалась анемия и нарушение пигментации кожи.

Недостаточно данных для оценки эффективности эмтрицитабина в качестве профилактики передачи вируса от матери ребенку, а также лечения ВИЧ-инфицированных новорожденных детей.

Информация для пациентов

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

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

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

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Эффективность и безопасность применения эмтрицитабина у пациентов в возрасте от 4 месяцев до 18 лет изучалась в клинических исследованиях. Фармакокинетика эмтрицитабина изучалась также на новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Все новорожденные были ВИЧ-негативными по окончании исследования. Однако этих данных недостаточно для оценки эффективности эмтрицитабина в качестве профилактики передачи вируса от матери ребенку, а также лечения ВИЧ-инфицированных новорожденных детей.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследование возможных лекарственных взаимодействий проводилось только у взрослых. *In vitro* эмтрицитабин не подавлял метаболизм препаратов, который осуществляется через одну из изоформ цитохрома CYP450 человека: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

Эмтрицитабин не ингибировал фермент, отвечающий за процесс глюкуронизации. На основании этих данных, полученных в экспериментах *in vitro*, и известного пути выведения эмтрицитабина возможность потенциального взаимодействия эмтрицитабина с другими лекарственными препаратами через систему цитохрома CYP450 представляется незначительной.

При назначении эмтрицитабина в комбинации с зидовудином, индинавиром, ставудином,

фамцикловиrom и тенофовира дизопроксил фумаратом не выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий указанных препаратов и эмтрицитабина.

Эмтрицитабин выводится преимущественно посредством гломерулярной фильтрации и активной канальцевой секреции. Эффекты одновременного назначения эмтрицитабина с препаратами, выведение которых происходит почками, или препаратами, оказывающими влияние на функцию почек, за исключением фамцикловира и тенофовира дизопроксил фумарата, не изучались. Одновременное применение эмтрицитабина с препаратами, которые ослабляют функцию почек или конкурируют за активную канальцевую секрецию, может привести к повышению концентрации в сыворотке крови эмтрицитабина и/или других препаратов, которые выводятся почками.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеющийся небольшой объем данных о применении эмтрицитабина у беременных женщин (от 300 до 1000 случаев беременности) указывает на отсутствие пороков развития или фетальную/неонатальную токсичность, связанную с эмтрицитабином. В исследованиях на животных репродуктивная токсичность отсутствовала. Применение эмтрицитабина во время беременности возможно только при крайней необходимости, в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Было показано, что эмтрицитабин экскретируется с грудным молоком. ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуют кормить грудью с целью предупреждения риска постнатальной передачи ВИЧ. Поскольку эмтрицитабин и ВИЧ проникают в грудное молоко, грудное вскармливание противопоказано.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводились специальные исследования влияния эмтрицитабина на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Однако, при оценке способности пациента управлять транспортными средствами и другими механизмами, необходимо принимать во внимание его общее состояние и характер нежелательных реакций, связанных с приемом препарата. Пациенты должны быть проинформированы о возможном головокружении при лечении эмтрицитабином, при возникновении которого следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях у ВИЧ-инфицированных взрослых наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями при применении эмтрицитабина были диарея (14,0 %), головная боль (10,2 %), повышение уровня креатинкиназы (10,2 %) и тошнота (10,0 %). Профиль нежелательных реакций у ВИЧ-инфицированных детей был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. При этом у них более часто регистрировались такие нежелательные реакции, как анемия (9,5 %) и изменение цвета кожи (усиление пигментации) (31,8 %).

Сообщалось об обострении гепатита у пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В при отмене терапии эмтрицитабином.

Табличное резюме нежелательных реакций

Анализ нежелательных реакций осуществлен на основании данных 3 клинических исследований применения эмтрицитабина у взрослых (n = 1479) и 3 клинических исследований у детей (n = 169). Взрослые участники применяли эмтрицитабин в составе комбинированной антиретровирусной терапии. Табличное резюме нежелательных реакций представлено в таблице 2.

Нежелательные реакции, для которых не исключена связь с применением эмтрицитабина, приводятся ниже по классам систем органов и частоте. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции представлены в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

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

Классы систем органов и частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто	Нейтропения
Нечасто	Анемия ¹
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Часто	Аллергические реакции
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Часто	Гипертриглицеридемия, гипергликемия
<i>Психические нарушения</i>	
Часто	Бессонница, патологические сновидения
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль
Часто	Головокружение
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто	Диарея, тошнота
Часто	Повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности сывороточной липазы; рвота, боль в животе, диспепсия
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке, гипербилирубинемия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Везикулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, сыпь, зуд, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации) ^{1,2}
Нечасто	Ангионевротический отек ³
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Очень часто	Повышение активности креатинкиназы
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто	Боль, астения

¹Анемия (часто) и изменение цвета кожи (усиление пигментации) (очень часто) регистрировались при применении эмтрицитабина у детей. Для получения дополнительной информации обратитесь к описанию нежелательных реакций в данном разделе.

²Для получения дополнительной информации обратитесь к описанию нежелательных реакций в разделе 4.8.

³Нежелательная реакция была установлена во время пострегистрационного наблюдения, но не регистрировалась в рамках рандомизированных контролируемых клинических исследований эмтрицитабина у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей. Частота установлена на основании статистических расчетов с учетом общего количества пациентов, принимавших эмтрицитабин в рамках рандомизированных контролируемых исследований (n = 1563).

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменение цвета кожи (усиление пигментации)

Изменение цвета кожи, проявляющееся в виде гиперпигментации ладоней и/или свода стопы (подошв), в целом протекает легко и бессимптомно, клиническая значимость минимальна. Механизм развития неизвестен.

Показатели обмена веществ

На фоне антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение веса и повышение уровня липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4.).

Синдром восстановления иммунитета

Начало комбинированной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита может спровоцировать развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомной или остаточной оппортунистической инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), 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.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Исследование эмтрицитабина среди пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметь пониженную почечную функцию, поэтому во время лечения эмтрицитабином этой популяции необходимо соблюдать особую осторожность.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку экскреция эмтрицитабина осуществляется почками, его воздействие увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью. Коррекция дозы эмтрицитабина

и изменение интервалов между приемами препарата необходимы у всех пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин.

Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита В

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

Обострение гепатита после прекращения лечения

У ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией ВГВ после отмены приема эмтрицитабина возможно обострение гепатита.

Дети

Оценка нежелательных реакций у детей основывалась на результатах 3 клинических исследований (n = 169, при этом 123 ребенка получали лечение впервые, 46 – повторно). ВИЧ-инфицированные дети в возрасте от 4 месяцев до 18 лет получали лечение эмтрицитабином в составе комбинированной антиретровирусной терапии. Среди перечня нежелательных реакций у детей по сравнению со взрослыми чаще наблюдались: анемия – часто (9,5 %) и изменение цвета кожи (усиление пигментации) – очень часто (31,8 %).

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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств–членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Применение эмтрицитабина в дозе 1200 мг сопровождалось развитием нежелательных реакций. Данные побочные реакции представлены в разделе 4.8.

В случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением для выявления возможных признаков интоксикации. В случае необходимости применяется стандартная поддерживающая терапия.

Лечение

С помощью гемодиализа выводится около 30 % эмтрицитабина в течение 3-часового периода гемодиализа. Не изучена возможность выведения эмтрицитабина с помощью перитонеального диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AF09

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эмтрицитабин - это синтетический нуклеозид, аналог цитидина, проявляющий активность в отношении ВИЧ (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и ВГВ.

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

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

Противовирусная активность in vitro

Противовирусная активность эмтрицитабина относительно лабораторных и донорских штаммов ВИЧ-1 оценивалась на колониях клеток лимфобластоидов (колонии MAGI-CCR5)

и моноклеарных клетках периферической крови. 50 % ингибирующая концентрация (EC₅₀) эмтрицитабина находилась в пределах от 0,0013 до 0,5 ммоль/л. В исследованиях эмтрицитабина в комбинации с ингибиторами протеазы, нуклеозидными, нуклеотидными и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ наблюдался дополнительный синергетический эффект. Большая часть этих комбинаций у человека не изучалась.

При изучении активности в отношении лабораторных штаммов ВГВ EC₅₀ эмтрицитабина находилась в пределах от 0,01 до 0,04 ммоль/л.

Резистентность

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

Резистентные к эмтрицитабину штаммы вируса демонстрировали перекрестную резистентность к ламивудину, но сохраняли чувствительность к другим нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) (зидовудину, ставудину, тенофовиру, абакавиру, диданозину), всем ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) и всем ингибиторам протеазы. Штаммы вируса, резистентные к зидовудину, диданозину и ННИОТ, сохраняли чувствительность к эмтрицитабину (EC₅₀ = 0,002 - 0,08 ммоль/л).

Дети

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

Клинический опыт применения эмтрицитабина у детей младше 4 месяцев отсутствует.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

После перорального введения эмтрицитабин быстро всасывается, достигая пика концентрации через 1–2 часа. После многократного перорального приема 200 мг эмтрицитабина 20 ВИЧ-инфицированными пациентами устойчивая максимальная

плазменная концентрация эмтрицитабина (C_{max}) составила $1,8 \pm 0,7$ 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 таблетки натоцак абсолютная биодоступность составляет 93 %. После многократного введения эмтрицитабина в диапазоне доз 25–200 мг фармакокинетические показатели увеличивались пропорционально возрастанию дозы.

Таблетки эмтрицитабина можно принимать вне зависимости от приема пищи. При совместном приеме таблетки 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.

Кажущийся объем распределения после внутривенного введения эмтрицитабина составил $1,4 \pm 0,3$ л/кг, что свидетельствует о распространении препарата по всему организму через внутри- и внеклеточные жидкости.

Биотрансформация

В исследованиях *in vitro* было показано, что эмтрицитабин не ингибирует изоферменты системы CYP450. Биотрансформация эмтрицитабина включает окисление тиоловой группы с образованием 3-сульфоксид диастереомеров (примерно 9 % дозы) и конъюгацию с глюкуроновой кислотой с образованием 2-О-глюкуронида (примерно 4 % дозы). Другие метаболиты не были идентифицированы.

Элиминация

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.

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.

Общая скорость выведения эмтрицитабина составляет 307 мл/мин. После перорального приема период полувыведения эмтрицитабина составляет около 10 часов.

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.

Почечная недостаточность

При исследовании фармакокинетического профиля эмтрицитабина у пациентов с различной степенью почечной недостаточности (>80 мл/мин – нормальная функция почек, без снижения СКФ; 50–80 мл/мин - легкое снижение СКФ; 30–49 мл/мин - умеренное снижение СКФ; <30 мл/мин - тяжелое снижение СКФ; <15 мл/мин - терминальная почечная недостаточность, требующая проведение гемодиализа) было показано, что показатели плазменной концентрации и рассчитанное значение AUC препарата обратно пропорциональны уровню клиренса креатинина. Так, у пациентов с нормальной функцией почек среднее значение \pm стандартное отклонение концентрации эмтрицитабина было $11,8 \pm 2,9$ мкг ч/мл, у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью снижения СКФ – $19,9 \pm 1,1$, $25,0 \pm 5,7$, $34,0 \pm 2,1$ мкг ч/мл соответственно.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов с печеночной недостаточностью, не инфицированных вирусом гепатита В, не изучалась. Фармакокинетические параметры эмтрицитабина у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В сходны с параметрами, определяемыми у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов.

Лица пожилого возраста

Данные по фармакокинетике эмтрицитабина у пациентов старше 65 лет отсутствуют.

Дети

Фармакокинетика эмтрицитабина у детей (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет) сопоставима с таковой у взрослых. Основываясь на показателях AUC, было показано, что применение эмтрицитабина у детей в дозе 6 мг/кг (максимально 200 мг) обеспечивает схожие плазменные концентрации у взрослых пациентов, принимающих препарат в рекомендуемой дозе 200 мг. Было проведено открытое несравнительное исследование, в ходе которого изучались фармакокинетические параметры эмтрицитабина у 20 новорожденных, чьи матери были ВИЧ-инфицированными. В течение первых трех месяцев

жизни (с 1 недели жизни до 3 месяцев) дети получили два 4-дневных курса эмтрицитабина в дозе 3 мг/кг в сутки. Эта доза составляла половину от одобренной дозы для младенцев старше 4 месяцев жизни (6 мг/кг). Полученные плазменные концентрации (AUC) у младенцев до 3 месяцев были подобны наблюдаемым у ВИЧ-инфицированных взрослых и детей старше 4 месяцев при применении эмтрицитабина в дозе 6 мг/кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Лактоза безводная

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101).

Готовая пленочная оболочка белая, в том числе:

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Тальк

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60, 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена высокой плотности с крышкой навинчиваемой из полипропилена, обеспечивающей защиту от детей, или в банку из полиэтилена высокой плотности с крышкой натягиваемой из

полиэтилена низкой плотности или в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия (состав полимера: 25 % ПЭНД + 75 % ПЭВД), или в банку из полиэтилентерефталата с крышкой навинчиваемой из полипропилена. Допустимо для контроля первого вскрытия использовать термоусадочную пленку из поливинилхлорида.

По 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

+7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эмтрицитабин Канон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.