

Информация

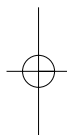
по особенностям
применения препарата

ТРУВАДА
(TRUVADA®)



Трувада

200 мг эмтрицитабин 300 мг тенофовира диспроксила фумарат



ИНФОРМАЦИЯ

по особенностям применения препарата

ТРУВАДА

(TRUVADA®)

Состав:

действующее вещество: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг эмтрицитабина и 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата (эквивалентно 245 мг тенофовира дизопроксила);

вспомогательные вещества: натрия кроскармеллоза, лактозы моногидрат, магния стеарат, микрокристаллическая целлюлоза, прежелатинизированный крахмал, Opadry II Light Blue Y-30-10671-A.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа. Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы. Код АТС J05A R03.

Клинические характеристики.

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

Противопоказания. Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.

Способ применения и дозы.

Взрослые: 1 таблетку ТРУВАДА принимают перорально 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

Пациенты пожилого 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.

Дозы при почечной недостаточности:

При назначении препаратов, которые содержат эмтрицитабин и тенофовира дезопроксил фумарат, пациентам с умеренным или тяжелым поражением почек наблюдается значительное увеличение воздействия препарата.

В связи с этим интервал между приемами доз ТРУВАДА у пациентов с фоновым клиренсом креатинина 30-49 мл/мин следует корректировать в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 1. При лечении таких пациентов следует следить за клинической реакцией на лечение и за функцией почек. Нет необходимости корректировать дозу для пациентов с уровнем клиренса креатинина 50-80 мл/мин. У этих пациентов необходимо проводить постоянный контроль уровня клиренса креатинина и уровня фосфатов в сыворотке крови.

Таблица 1. Коррекция дозы у пациентов с измененным клиренсом креатинина

	Клиренс креатинина (мл/мин) ¹		
	≥50	30–49	<30 (включая пациентов, которым необходим гемодиализ)
Рекомендуемый интервал между приемами	Каждые 24 часа	Каждые 48 часов	Препарат ТРУВАДА назначать не следует

¹При подсчетах использовали идеальную массу тела.

Побочные реакции.

Оценка побочных реакций основана на совокупности данных, полученных на пациентах при контролируемых клинических исследованиях, которые получали эмтрицитабин и тенофовир дезопроксила фумарат, и из сообщений о побочных реакциях во время использования компонентов препарата ТРУВАДА после его одобрения.

Так как ТРУВАДА содержит эмтрицитабин и тенофорир дезопроксила фумарат, при его приеме возможно возникновение побочных реакций, по характеру и степени тяжести сходные с теми, которые ассоциируются с этими антиретровирусными веществами.

Расстройства со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, анемия.

Расстройства со стороны иммунной системы: аллергические реакции.

Расстройства метаболизма и пищевые расстройства: гипофосфатемия, лактатацидоз, гипертриглицеридемия, гипергликемия.

Психические расстройства: бессонница, аномальные сновидения.

Расстройства со стороны нервной системы: головная боль, головокружение.

Расстройства со стороны системы дыхания: одышка.

Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, метеоризм, боли внизу живота, повышение уровня амилазы, панкреатит, диспепсия, повышение уровня липазы.

Расстройства со стороны гепатобилиарной системы: гипербилирубинемия, повышение уровня печеночных ферментов (наиболее часто AST и/или повышенная ALT), гепатит.

Расстройства со стороны кожи и подкожных тканей: различные высыпания (сыпь, зуд, макуло-папулезная сыпь, крапивница, везикулярно-буллезная, пустулярная сыпь), изменение цвета кожи (в основном на ладонях и/или подошвах стоп).

Расстройства со стороны опорно-двигательного аппарата: миопатия и остеомаляция (связанные с патологией проксимальных канальцев), повышение уровня креатинкиназы.

Расстройства со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность, поражения почек, острая почечная недостаточность, синдром Фанкони, патология проксимальных канальцев, протеинурия, повышение уровня креатинина, острый некроз канальцев, нефрогенный несахарный диабет, полиурия, интерстициальный нефрит (включая острые случаи).

Общие расстройства и состояния на участке введения: боль, астения.

Передозировка.

В случае передозировки пациент должен находиться под присмотром касательно признаков токсичности. При необходимости, следует придерживаться стандартной поддерживающей терапии. Гемодиализом выводится до 30 % дозы эмтрицитабина и приблизительно 10 % дозы тенофовира.

Применение в период беременности и кормления грудью.

Контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. ТРУВАДА используют во время беременности по жизненным показаниям.

Женщины, кормящие грудью. ВИЧ-инфицированным матерям не рекомендуют кормить грудью с целью предупреждения риска постнатальной передачи ВИЧ. Неизвестно, проникает ли тенофовира дизопроксила фумарат или 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.

Дети.

Не рекомендуется применение ТРУВАДА у пациентов младше 18 лет, поскольку это комбинированный препарат с фиксированной дозой, который содержит тенофовира дизопроксила фумарат, безопасность и эффективность которого не установлены для этой группы пациентов.

Особенности применения.

Не рекомендуется применение препарата ТРУВАДА как составного элемента трехкомпонентной нуклеозидной схемы лечения.

ТРУВАДА - это комбинация с фиксированной дозой эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата. Поэтому это лекарственное средство не следует назначать одновременно с препаратами, которые содержат тенофовира дизопроксила фумарат, эмтрицитабин или с препаратами, которые содержат ламивудин (из-за его сходства с эмтрицитабином).

У пациентов, которые ранее лечились этим препаратом, необходимо применять ТРУВАДА, учитывая лабораторные показатели и предыдущее лечение.

Лактат-ацидоз/выраженное увеличение печени со стеатозом.

При применении аналогов нуклеозидов в виде монотерапии или совместно с другими антиретровирусными препаратами были сообщения о лактат-ацидозе и выраженное увеличение 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 лактат-ацидоза 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. ТРУВАДА не одобрена для лечения хронической инфекции вируса гепатита В (HBV). Хотя безопасность и эффективность ТРУВАДА не установлены и для пациентов, одновременно инфицированных вирусом гепатита В и ВИЧ, сообщалось о выраженном резком обострении гепатита В у пациентов, одновременно инфицированных ВИЧ и HBV, которые прекратили применять эмтрицитабин или

тенофовира дизопроксила fumarat. 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 ТРУВАДА, функцию печени следует контролировать клиническими и лабораторными методами, по крайней мере, на протяжении нескольких месяцев. При необходимости следует начать лечение гепатита В.

Нарушения со стороны почек.

Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила fumarat выводятся, в основном, почками. Отмечены нарушения со стороны почек, включая случаи острой почечной недостаточности и синдром Фанкони (поражение почечных канальцев с тяжелой гипофосфатемией), которые ассоциируются с применением тенофовира дизопроксила fumarata.

Всем пациентам рекомендуется определять клиренс креатинина перед началом лечения, а также по клинической необходимости во время терапии препаратом. У пациентов с угрозой почечной недостаточности необходимо постоянно контролировать уровни клиренса креатинина и фосфора в сыворотке крови.

Всем пациентам с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин рекомендуется коррекция интервала между дозами ТРУВАДА и тщательное наблюдение за функцией почек. Отсутствуют данные относительно безопасности и эффективности приема ТРУВАДА пациентами с почечной недостаточностью, которые придерживались данных рекомендаций относительно дозировки. Поэтому потенциальную пользу от приема ТРУВАДА следует оценивать в сравнении с потенциальным риском токсического влияния на почки. ТРУВАДА не следует назначать пациентам с уровнем клиренса креатинина менее 30 мл/мин или пациентам, которым необходим гемодиализ. Следует избегать назначения препарата одновременно или после недавнего применения нефротоксических действующих веществ.

Влияние на костную систему.

В клиническом исследовании наблюдалось уменьшение относительно начального уровня минеральной плотности костной ткани (BMD) в костях поясничного отдела и бедренных костях во время лечения ТРУВАДА или в группе активного контроля. Большинство случаев снижения минеральной плотности костной ткани наблюдалось на протяжении первых 24-48 недель и сохранялось в течении 144 недель исследования.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с патологическими переломами костей в анамнезе и риском остеопении следует наблюдать за состоянием костной ткани. В случае подозрения на аномалию со стороны костной системы необходимо провести

соответствующее обследование.

Сообщалось о случаях остеомалиции (связанных с патологией проксимальных почечных канальцев) в связи с использованием ВИРЕАД.

Распределение в 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".

Синдром иммунного восстановления.

Сообщалось о синдроме иммунного восстановления у пациентов, принимавших комбинацию эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата. 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.

Информация для пациентов.

ТРУВАДА не вылечивает ВИЧ-инфекцию, поэтому у пациентов могут сохраняться заболевания, которые связаны с ВИЧ-инфекцией, включая оппортунистические инфекции. При применении ТРУВАДА пациенты должны быть постоянно под наблюдением врача. Важно применять ТРУВАДА с комбинированной терапией, при этом придерживаться режима дозирования для того, чтобы не пропустить прием дозы.

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

Не проводились исследования влияния препарата на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Пациентов следует проинформировать о возможном головокружении при лечении тенофовира дезопроксила фумаратом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействий.

Совместное применение тенофовира дезопроксила фумарата и диданозина в дозе 400 мг в сутки приводит к усилению системного действия диданозина. Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами, которые одновременно

применяют тенофовира дизопроксила fumarата и диданозин, относительно побочных эффектов, связанных с диданозином (панкреатит, лактоцидоз). Супрессия количества лимфоцитов CD4 наблюдалась у пациентов, которые получали тенофовира дизопроксила fumarат с диданозином в дозе 400 мг в сутки. Взрослым пациентам с массой тела более 60 кг дозу диданозина следует уменьшить до 250 мг в сутки. Информация относительно рекомендаций по коррекции дозы диданозина для пациентов с массой тела менее 60 кг отсутствует. Следует с осторожностью назначать ТРУВАДА совместно с диданозином. Пациентам, у которых появились побочные явления, связанные с диданозином, следует прекратить прием диданозина. Диданозин в буферной таблетке в комбинации с ТРУВАДА следует принимать натощак.

Атазанавир и лопинавир/ритонавир проявляли способность повышать концентрацию тенофовира. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, которые получают атазанавир и лопинавир/ритонавир вместе с ТРУВАДА. Пациентам, у которых развились побочные эффекты, связанные с ТРУВАДА, следует прекратить применение препарата.

Тенофовир уменьшает AUC (площадь под фармакокинетической кривой) и C_{min} (минимальную концентрацию в плазме крови) атазанавира. При совместном назначении с ТРУВАДА рекомендуется принимать атазанавир 300 мг вместе с ритонавиром 100 мг. Не следует принимать одновременно атазанавир и ТРУВАДА без ритонавира.

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся, в основном, почками. Одновременное применение ТУВАДА с препаратами, которые ослабляют функцию почек или конкурируют за активную канальцевую секрецию, может повысить концентрации в сыворотке крови эмтрицитабина, тенофовира и/или других препаратов, которые выводятся почками. Примерами могут служить ацикловир, адефовира дипивоксила, цидофовир, ганцикловир, валацикловир и валганцикловир.

Вероятность возникновения CYP450 взаимодействий эмтрицитабина и тенофовира с другими лекарственными средствами невелика.

В исследованиях, проведенных на здоровых добровольцах, не наблюдалось клинически значимых лекарственных взаимодействий между эмтрицитабином и фамцикловиром, индинавиром, ставудином, тенофовира дизопроксила fumarатом, зидовудином. Также не наблюдалось клинически значимых лекарственных взаимодействий между тенофовира дизопроксила fumarатом и абакавиром, адефовира дипивоксилем, ифавиренцом, эмтрицитабином, индинавиром, ламивудином, лопинавиром/ритонавиром, метадоном, нельфинавиром, пероральными контрацептивами, рибавирином, саквинавиром/ритонавиром.

Данные клинических исследований.

Клиническое исследование 934 свидетельствует в поддержку применения препарата ТРУВАДА для лечения ВИЧ-1 инфекции. Дополнительные данные в поддержку применения ТРУВАДА получены в исследовании 903, в котором комбинацию ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарат применяли у пациентов, ранее не получавших лечение и в исследовании 303, в ходе которого эмтрицитабин и ламивудин продемонстрировали сравнительные модели эффективности, безопасности и резистентности, как составляющие схемы лечения с применением нескольких препаратов.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Эмтрицитабин - это синтетический нуклеозид, аналог цитидина, фосфорилируется клеточными ферментами до эмтрицитабин 5'-трифосфата. Эмтрицитабин 5'-трифосфат ингибирует активность обратной транскриптазы (ОТ) 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 α -, β -, ϵ - полимеразы ДНК млекопитающих и митохондриальной γ - полимеразы ДНК.

Тенофовира дизопроксила фумарат - это фосфонатный сложный диэфир нециклического нуклеозид, аналог аденозин монофосфата. Тенофовира дизопроксила фумарат требует предварительного гидролиза диэфира для преобразования в тенофовир и дальнейшего фосфорилирования клеточными ферментами для образования тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат угнетает активность ОТ HIV-1, конкурируя с натуральным субстратом дезоксиаденозин 5'-трифосфатом и прерывая цепь ДНК после включения в ДНК. Тенофовир дифосфат - это слабый ингибитор α -, β - полимеразы ДНК млекопитающих и митохондриальной γ - полимеразы ДНК.

Противовирусная активность

Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат.

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

Эмтрицитабин.

Противовирусная активность тенофовира относительно лабораторных и донорских штаммов ВИЧ оценивалась на колонии клеток лимфобластоидов (колонии MAGI-CCR5) и мононуклеарных клеток периферической крови. EC_{50} (50 % эффективная концентрация) находилась в пределах от 0,0013 до 0,64 мкмоль (0,0003-0,158 мг/мл). В исследованиях комбинаций препаратов эмтрицитабина с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавир, ламивудин, ставудин, зальцитабин, зидовудин), нунуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (делавирдин, ифавиренц, невирапин) и ингибиторами протеазы (ампренавир, нельфинавир, ритонавир, саквинавир) наблюдался дополнительный синергический эффект. Эмтрицитабин проявил противовирусную активность относительно культуры клеток подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F и G (EC_{50} в пределах 0,007-0,075 мкмоль) и показал выборочную активность на штаммах ВИЧ-2 (EC_{50} в пределах 0,007-1,5 мкмоль).

Тенофовира дизопроксила фумарат.

Противовирусная активность тенофовира относительно лабораторных и донорских штаммов ВИЧ-1 оценивалась на колонии клеток лимфобластоидов, клетках-предшественниках моноцитов/макрофагов и на лимфоцитах периферической крови. EC_{50} тенофовира находилось в пределах от 0,04 мкмоль до 8,5 мкмоль. В комбинированных исследованиях препаратов тенофовира с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавир, диданозин, ламивудин, ставудин, зальцитабин, зидовудин), нунуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (делавирдин, ифавиренц, невирапин) и ингибиторами протеазы (ампренавир, индинавир, нельфинавир, ритонавир, саквинавир) наблюдался дополнительный синергический эффект. Тенофовир проявлял противовирусную активность относительно культуры клеток подтипов ВИЧ-1 А, В, С, D, E, F, G и О (EC_{50} в пределах 0,5-2,2 мкмоль) и показал выборочную активность на штаммах ВИЧ-2 (EC_{50} в пределах 1,6-4,9 мкмоль).

Резистентность.

Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат.

Из культуры клеток были выделены штаммы ВИЧ-1 с пониженной чувствительностью к комбинации эмтрицитабина и тенофовира. Генотипический анализ этих штаммов распознали M184V/I и/или K65R аминокислотные замещения в вирусной обратной транскриптазе.

У пациентов, которые ранее не получали лечение, был проведен анализ резистентности штаммов ВИЧ, выделенных у пациентов с вирусологически

неудачным лечением, уровнем РНК ВИЧ-1 более 400 копий/мл через 48 недель, или у лиц, досрочно прекративших прием препарата. Развитие мутаций, связанных с резистентностью к ифавиренцу, случалось чаще, и были похожи между подгруппами режима лечения. Мутации M184V, связанная с резистентностью к эмтрицитабину и ламивудина, наблюдалась у 2-х из 12 (17 %) проанализированных штаммов, выделенных у пациентов из группы эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат, и у 7 из 22 (32 %) проанализированных штаммов, выделенных у пациентов из группы зидовудин/ламивудин. На основе стандартного генотипического анализа на протяжении 48 недельного исследования 934 ни у одного пациента не выявлено мутации ВИЧ K65R. Для оценки развития мутации K65R при продолжительной экспозиции данного режима данных недостаточно.

Эмтрицитабин.

Из культуры клеток и *in vivo* были выделены эмтрицитабин-резистентные штаммы ВИЧ. Генотипический анализ этих штаммов показал, что снижение чувствительности к эмтрицитабину было связано с мутацией гена ВИЧ OT в кодоне 184, что в свою очередь привело к замещению аминокислоты метионина на валин или изолейцин (M184V/I).

Тенофовира дизопроксила фумарат.

Из культуры клеток были выделены штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к тенофовиру. Эти вирусы имели мутацию K65R в обратной транскриптазе, наряду с 2-4 кратным уменьшением чувствительности к тенофовиру.

Пациенты, которые не получали АРТ ранее: в штаммах, выделенных у 8 пациентов, на протяжении 144 недель развилась мутация K65R в подгруппе тенофовира дизопроксила фумарата; в первые 48 недель лечения произошло 7 случаев и один случай на 96 неделе. Пациенты, которые получали АРТ ранее: 14/304 (5 %) штаммов, выделенных у пациентов, у которых терапия тенофовира дизопроксила фумаратом была неудачной, продемонстрировали более 1,4-разовое уменьшение чувствительности к тенофовиру (в среднем 2,7). Генотипический анализ резистентных штаммов показал мутацию ВИЧ-1 гена обратной транскриптазы, которая привела к аминокислотному замещению K65R.

Перекрестная резистентность

Эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат. Выявлена перекрестная резистентность к определенным нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Замещения M184V/I и/или K65R, выявленных в культуре клеток и вызванные эмтрицитабином и тенофовиром, также проявлялись в штаммах ВИЧ-1, выделенных у исследуемых пациентов, которых недавно лечили тенофовиром в комбинации с ламивудином или эмтрицитабином, а также абакавиром или

диданозином. Таким образом, перекрестная резистентность среди этих препаратов может проявляться у пациентов, инфицированных вирусами, которые содержат одно или оба данные аминокислотные замещения.

Эмтрицитабин.

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, эфавиренцу 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.

Тенофовира дизопроксила фумарат.

Штаммы ВИЧ-1, выделенные у пациентов (N=20), у которых ВИЧ-1 проявлял в среднем 3 зидовудин-связанные аминокислотные мутации обратной транскриптазы (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F или K219Q/E/N), проявили уменьшение чувствительности к тенофовиру в 3,1 раза. ВИЧ-1, резистентный к мультинуклеозидам, с двойной вставкой T69S в обратной транскриптазе, проявили сниженную чувствительность к тенофовиру.

Фармакокинетика.

После приема однократной дозы натошак здоровыми добровольцами (N=39) одна таблетка ТРУВАДА биоэквивалентна одной капсуле эмтрицитабина (200 мг) и одной таблетки тенофовира дизопроксила фумарата (300 мг).

Эмтрицитабин.

Фармакокинетические свойства эмтрицитабина приведены в таблице 2. После перорального приема эмтрицитабин быстро абсорбируется и максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 часа после приема. Связывание эмтрицитабина с белками плазмы человека *in vitro* составляет менее 4 % и не зависит от концентрации, которая превышает пределы 0,02-200 мкг/мл. После введения радиоактивно меченого эмтрицитабина примерно 86 % его выделяется с мочей и 13 % - как метаболиты. Метаболиты эмтрицитабина включают 3'-сульфоксид диастереомеры и их конъюгат с глюкуроновой кислотой. Эмтрицитабин элиминируется комбинированным путем клубочковой фильтрации и активной

канальцевой секреции. После однократного перорального приема дозы период полувыведения эмтрицитабина из плазмы составляет примерно 10 часов.

Тенофовира дизопроксила фумарат.

Фармакокинетические свойства тенофовира дизопроксила фумарата приведены в таблице 2. После перорального приема тенофовира дизопроксила фумарата максимальная концентрация тенофовира в сыворотке достигается через $1,0 \pm 0,4$ часа. Связывание тенофовира с белками плазмы человека *in vitro* составляет менее 0,7 % и не зависит от концентрации, которая превышает 0,01-25 мкг/мл. Около 70-80 % введенной внутривенно дозы тенофовира выводится с мочой в неизменном виде. Тенофовир элиминируется комбинированным путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. После однократного перорального приема дозы тенофовира дизопроксила фумарата терминальный период полувыведения тенофовира составляет примерно 17 часов.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры эмтрицитабина и тенофовира у взрослых¹ при однократном приеме

	Эмтрицитабин	Тенофовир
Биодоступность при приеме внутрь натощак ² (%)	92 (83,1–106,4)	25 (НВ–45,0)
Терминальное время полувыведения из плазмы ² (ч)	10 (7,4–18,0)	17 (12,0–25,7)
C_{\max} ³ (мкг/мл)	$1,8 \pm 0,72^4$	$0,30 \pm 0,09$
AUC ³ (площадь под кривой) (мкг·ч/мл)	$10,0 \pm 3,12^4$	$2,29 \pm 0,69$
CL/F ³ (Клиренс / фильтрация) (мл/мин)	302 ± 94	1043 ± 115
CL _{почечный} ³ (мл/мин)	213 ± 89	243 ± 33

1. НВ = не рассчитывалось
2. Медиана (колебания)
3. Среднее значение (\pm SD)
4. Данные представлены как величины в равноценном состоянии.

Срок хранения. 3 года.

Условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Упаковка. По 30 таблеток в полиэтиленовых флаконах с влагопоглотителем, закрытых крышечками, которые не могут открыть дети.

Категория отпуска. По рецепту.

Производители. Аспен Фармакеа Лимитед, 7 Феаклоу Роуд Корстен, 6014 Порт Элизабет, ЮАР. Никомед Ораниенбург ГмбХ, Леницштрассе 70-98, 16515 Ораниенбург, Германия.

**За дополнительной информацией по продукции компании “Гилеад”
обращайтесь по адресу:**

“Дельта Медикел”
08132, Киевская обл. г. Вишневое, ул. Черновола, 43
тел: +38044 593 33 55 факс: +38044 593 33 54

www.deltamedical.com.ua



Трувада

200 мг емтрицитабин 300 мг тенофовира диспроксила фумарат