

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению лекарственного препарата

**ТРУВАДА®**

Регистрационный номер: ЛП-000764  
Торговое наименование: Трувада®

Международное непатентованное или группировочное наименование:  
тенофовир + эмтрицитабин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**СОСТАВ**

1 таблетка содержит:  
действующее вещество: тенофовир дизопроксил фумарат 300 мг  
(в пересчете на тенофовир дизопроксил 245 мг), эмтрицитабин 200 мг;  
спомогательные вещества:

**Ядро таблетки:**

кроксармелл патрия, лактозы моногидрат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал превзелатинизированный;

**Оболочка таблетки:**

опадрай II синий #3-10701; алюминиевый лак на основе индигокармина, гипромелатин, лактозы моногидрат, титана диоксид, триацетин.

**ОПИСАНИЕ**

Таблетки капсулоподобной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-синего цвета, на одной стороне выгравировано «GILEAD», на другой стороне – №701.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Противовирусное (ВИЧ) средство.

**Код ATC:** J05A03

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

**Механизм действия**

Трувада® – это комбинированный препарат с фиксированной дозой эмтрицитабина и тенофовира дизопроксил фумарат.

Эмтрицитабин – нуклеозидный аналог цитозина. Тенофовира дизопроксил фумарат превращается *in vivo* в тенофовир, нуклеозидномонофосфат (ионный) аналог аденоцина монофосфата. Как эмтрицитабин, так и тенофовир проявляют специфическую активность в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и вируса гепатита В (ВГВ).

Эмтрицитабин и тенофовир фосфорилируются под действием:

некоторых изофернов глифосфата и тенофовир фосфатазы, соответственно. В исследовании *in vitro* было показано, что эмтрицитабин, и тенофовир при их одновременном присутствии в клетках могут быть полностью фосфорилированы.

Эмтрицитабин трифосфат ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 по конкурентному механизму, приводя к терминации синтеза цепи вирусной ДНК.

Эмтрицитабин трифосфат, так же как и тенофовир фосфат, являются слабыми ингибиторами митохондриальных, производных их токсичности по отношению к митохондриям *in vitro* и *in vivo* не наблюдалось.

**Противовирусная активность *In vitro***

В исследованиях *in vitro* наблюдалась синергизм противовирусной активности комбинации эмтрицитабина и тенофовира. В исследованиях комбинированного приема с ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ наблюдалась аддитивный или синергетический эффект.

**Резистентность**

**In vitro:**

В исследованиях *in vitro* и у некоторых ВИЧ-1-инфицированных пациентов наблюдалась устойчивость к эмтрицитабину, обусловленная развитием мутации M184V, и тенофовиру, в связи с мутацией K65R. Вирусные изоляты, резистентные к эмтрицитабину с мутациями M184V/I, оказались также устойчивы к ламивудину, однако, оставались восприимчивы к диданозину, ставдину, тенофовиру и зидовудину. Мутация K65R также может наблюдаваться при применении эмтрицитабина и, в свою очередь, также может приводить к снижению эффекта при применении этих средств в сочетании с ламивудином, эмтрицитабином и тенофовиром. Следует избегать применения тенофовира дизопроксил фумарата у пациентов со штаммами ВИЧ-1, имеющими мутацию K65R.

Кроме того, замена K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, обусловленная тенофовиром, селектируется тенофовиром и приводит к незначительному снижению чувствительности к эбактивиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

При экспрессии вируса ВИЧ-1 трех и более мутаций, индуцированных аналогами имидазина, включаяшими замены M41L и L120W в гене GTR, было отмечено снижение чувствительности к тенофовиру дизопроксил фумарату.

**In vivo – лечение ВИЧ-1:**

В группах, участвовавших в клинических исследованиях с участием пациентов, не получающих ранее анти逆转录酶治疗, генотипирование проводилось на изолятах ВИЧ-1, полученных из плазмы всех пациентов с подтверждением концентрации РНК ВИЧ более 400 коп/мл (или  $\geq 10^6$  коп/мл) на момент начала или на момент раннего прекращения приема исследуемого препарата.

По состоянию на 144 неделю:

■ в соответствии с проведенным анализом, мутация M184V/I развилаась у 2 из 19 (10,5%) изолятов, полученных у пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат/фавифен, и у 10 из 29 (34,5%) изолятов, проанализированных у пациентов группы, где получали ламивудин/зидовудин/фавифен (значение  $p < 0,05$ , сравнение по точному критерию Фишера среди всех пациентов группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, со всеми пациентами группы, где получали ламивудин/зидовудин);

■ ни один из проанализированных вирусов не содержал мутации K65R или K70E;

■ генотипическая резистентность к фавифену, главным образом мутация вируса K103N, развилаась у вируса, полученного из 13 из 19 (68%) пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат/фавифен, в сравнении с 21 из 29 (72%) пациентов в группе сравнения.

По состоянию на 144 неделю:

■ в соответствии с проведенным анализом, мутация M184V/I развилаась у 2 из 19 (10,5%) изолятов, полученных у пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат/фавифен, и у 10 из 29 (34,5%) изолятов, проанализированных у пациентов группы, где получали ламивудин/зидовудин/фавифен (значение  $p < 0,05$ , сравнение по точному критерию Фишера среди всех пациентов группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, со всеми пациентами группы, где получали ламивудин/зидовудин);

■ ни один из проанализированных вирусов не содержал мутации K65R или K70E;

■ генотипическая резистентность к фавифену, главным образом мутация вируса K103N, развилаась у вируса, полученного из 13 из 19 (68%) пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат/фавифен, в сравнении с 21 из 29 (72%) пациентов в группе сравнения.

**Дети**

Фармакокинетика препарата Трувада® у детей (до 18 лет) не изучалась.

Фармакокинетика тенофовира в равновесном состоянии исследовали у 83 детей (в возрасте от 2 до 12 лет).

Экспозиция тенофовира у детей, получавших суточные дозы тенофовира дизопроксил 245 мг (в форме фумарата) внутрь или 6,5 мг/кг массы тела тенофовира дизопроксил (в форме фумарата) до максимальной дозы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, со всеми пациентами группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат (в форме фумарата).

Сравнение параметров фармакокинетики тенофовира дизопроксил фумарата у детей 2 лет не проводилось.

В целом, замена K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, асплениозная тенофовиром, селектируется тенофовиром и приводит к незначительному снижению чувствительности к эбактивиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

При экспрессии вируса ВИЧ-1 трех и более мутаций, индуцированных аналогами имидазина, включаяшими замены M41L и L120W в гене GTR, было отмечено снижение чувствительности к тенофовиру дизопроксил фумарату.

По состоянию на 144 неделю:

■ в соответствии с проведенным анализом, мутация M184V/I развилаась у 2 из 19 (10,5%) изолятов, полученных у пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат/фавифен, и у 10 из 29 (34,5%) изолятов, проанализированных у пациентов группы, где получали ламивудин/зидовудин/фавифен (значение  $p < 0,05$ , сравнение по точному критерию Фишера среди всех пациентов группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, со всеми пациентами группы, где получали ламивудин/зидовудин);

■ ни один из проанализированных вирусов не содержал мутации K65R или K70E;

■ генотипическая резистентность к фавифену, главным образом мутация вируса K103N, развилаась у вируса, полученного из 13 из 19 (68%) пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат/фавифен, в сравнении с 21 из 29 (72%) пациентов в группе сравнения.

**Дети**

Фармакокинетика препарата Трувада® у детей (до 18 лет) не изучалась.

Фармакокинетика тенофовира в равновесном состоянии исследовали у 83 детей (в возрасте от 2 до 12 лет).

Экспозиция тенофовира у детей, получавших суточные дозы тенофовира дизопроксил 245 мг (в форме фумарата) внутрь или 6,5 мг/кг массы тела тенофовира дизопроксил (в форме фумарата) до максимальной дозы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, со всеми пациентами группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат (в форме фумарата).

Сравнение параметров фармакокинетики тенофовира дизопроксил фумарата у детей 2 лет не проводилось.

В целом, замена K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, асплениозная тенофовиром, селектируется тенофовиром и приводит к незначительному снижению чувствительности к эбактивиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

При экспрессии вируса ВИЧ-1 трех и более мутаций, индуцированных аналогами имидазина, включаяшими замены M41L и L120W в гене GTR, было отмечено снижение чувствительности к тенофовиру дизопроксил фумарату.

По состоянию на 144 неделю:

■ в соответствии с проведенным анализом, мутация M184V/I развилаась у 2 из 19 (10,5%) изолятов, полученных у пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат/фавифен, и у 10 из 29 (34,5%) изолятов, проанализированных у пациентов группы, где получали ламивудин/зидовудин/фавифен (значение  $p < 0,05$ , сравнение по точному критерию Фишера среди всех пациентов группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, со всеми пациентами группы, где получали ламивудин/зидовудин);

■ ни один из проанализированных вирусов не содержал мутации K65R или K70E;

■ генотипическая резистентность к фавифену, главным образом мутация вируса K103N, развилаась у вируса, полученного из 13 из 19 (68%) пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат/фавифен, в сравнении с 21 из 29 (72%) пациентов в группе сравнения.

**Дети**

Фармакокинетика препарата Трувада® у детей (до 18 лет) не изучалась.

Фармакокинетика тенофовира в равновесном состоянии исследовали у 83 детей (в возрасте от 2 до 12 лет).

Экспозиция тенофовира у детей, получавших суточные дозы тенофовира дизопроксил 245 мг (в форме фумарата) внутрь или 6,5 мг/кг массы тела тенофовира дизопроксил (в форме фумарата) до максимальной дозы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, со всеми пациентами группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат (в форме фумарата).

Сравнение параметров фармакокинетики тенофовира дизопроксил фумарата у детей 2 лет не проводилось.

В целом, замена K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, асплениозная тенофовиром, селектируется тенофовиром и приводит к незначительному снижению чувствительности к эбактивиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

При экспрессии вируса ВИЧ-1 трех и более мутаций, индуцированных аналогами имидазина, включаяшими замены M41L и L120W в гене GTR, было отмечено снижение чувствительности к тенофовиру дизопроксил фумарату.

По состоянию на 144 неделю:

■ в соответствии с проведенным анализом, мутация M184V/I развилаась у 2 из 19 (10,5%) изолятов, полученных у пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат/фавифен, и у 10 из 29 (34,5%) изолятов, проанализированных у пациентов группы, где получали ламивудин/зидовудин/фавифен (значение  $p < 0,05$ , сравнение по точному критерию Фишера среди всех пациентов группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил фумарат, со всеми пациентами группы, где получали ламивудин/зидовудин);

■ ни один из проанализированных вирусов не содержал мутации K65R или K70E;

■ генотипическая резистентность к фавифену, главным образом мутация вируса K103N, развилаась у вируса, полученного из 13 из 19 (68%) пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксил фумарат/фавифен, в сравнении с 21 из 29 (72%) пациентов в группе сравнения.

**Дети**

Фармакокинетика препарата Трувада® у детей (до 18 лет) не изучалась.

Фармакокинетика тенофовира в равновесном состоянии исследовали у 83 детей (в возрасте от 2 до 12 лет).

Экспозиция тенофовира у детей, получавших суточные дозы тенофовира дизопроксил 245 мг (в форме фумарата) внутрь или 6,5 мг/

