



ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вирфотен

Регистрационный номер: ЛП-№(000581)-(РГ-РУ) от 16.02.2022

Торговое наименование: Вирфотен

Международное непатентованное или группировочное наименование: тенофовир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Действующее вещество:

Тенофовир дизопроксил фумарат 150 мг, 300 мг

Вспомогательные вещества:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

2300: карбосиметилкарбонат натрия (примогель) – 16,5 мг/133,0 мг, натрия стеарил фумарат – 5,9 мг/11,8 мг, краскармеллоза натрия – 21,0 мг/42,0 мг, лактозы моногидрат – 36,0 мг/72,0 мг, гипроцеллоза Е-15 – 4,8 мг/9,6 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 65,8 мг/131,6 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой – 9,0 мг/18,0 мг.

Состав вспомогательных веществ пленочной оболочки – 74,2 мг, макрогол 6000 – 14,3 %, титана диоксид – 3,5 %, тальк – 2,3 %, краситель железа оксид красный – 1,4 %, краситель железа оксид желтый – 4,3 %).

Описание

Для дозирования 150 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого с оранжевым оттенком до коричневого цвета.

Для дозирования 300 мг:

Овальные с заостренными концами двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-коричневого с оранжевым оттенком до коричневого цвета

На поперечном разрезе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Противирусное средство

Код АТХ: J05AF07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Тенофовир дизопроксила фумарат – это фумаратная соль пролекарства тенофовира дизопроксила. Тенофовира дизопроксил всасывается и преобразуется в активное вещество тенофовир, которое является аналогом нуклеозид, монофосфата (нуклеотида). Затем тенофовир преобразуется в активный метаболит, тенофовира дифосфат, который является обязательным терминатором цепи, с помощью конструктивно экспрессированных клеточных ферментов. Тенофовира дифосфат имеет внутриклеточный период полувыведения 10 часов в активированных мононуклеарных клетках периферической крови и 50 часов в состоянии покоя. Тенофовира дифосфат ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и полимеразу вируса гепатита В (ВГВ) путем конкуренции за прямое связывание с активным участком фермента с природным субстратом дезоксирибонуклеотида и образую цепи ДНК после встраивания в нее. Тенофовира дифосфат является слабым ингибитором клеточных полимераз α , β и γ . В анализах *in vitro* тенофовир при концентрациях до 300 мкмоль/л также показал отсутствие влияния на синтез митохондриальной ДНК или на продукцию молочной кислоты.

Активность против ВИЧ

Активность против ВИЧ *in vitro*

Концентрация тенофовира, необходимая для 50 % ингибирования (EC_{50} – 50 % эффективная концентрация) лабораторного штамма ВИЧ-1 типа дикога типа составляет 1-6 мкмоль/л в линии лимфоидных клеток и 1,1 мкмоль/л – против первичных изолятов ВИЧ-1 подтипа В в мононуклеарных клетках периферической крови. Тенофовир также активен против ВИЧ-1 подтипы А, С, D, E, F, G и O, л также против ВИЧ-1 в первичных моноцитах/макрофагах. Тенофовир также проявляет активность *in vitro* против ВИЧ-2 50% эффективной концентрации EC_{50} в 4,9 мкмоль/л в клетках линии MT-4.

Резистентность ВИЧ

Штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к тенофовиру и мутацией K65R в гене обратной транскриптазы были выделены *in vitro* и у некоторых пациентов. Следует избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов, ранее получивших антиретровирусную терапию, у которых обнаружены штаммы с мутацией K65R (см. раздел «Особые указания»).

Кроме того, под воздействием тенофовира происходит селекция штаммов с заменой K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, что приводит к незначительному снижению чувствительности к тенофовиру.

Активность против ВГВ

Активность против ВГВ *in vitro*

Антивирусную активность тенофовира против ВГВ *in vitro* оценивали на клеточной линии HepG2.2.15. Значения EC_{50} для тенофовира находились в пределах от 0,14 до 1,5 мкмоль/л, а значения CC_{50} (50 % цитотоксичная концентрация) превышали 100 мкмоль/л.

Резистентность ВГВ

Не было обнаружено мутаций в полимеразе ВГВ, связанных с резистентностью к тенофовиру дизопроксила фумарату. В клеточных

моделях, варианты ВГВ экспрессирующие замещения rV173L, rL180M и rM2041V, связанные с резистентностью к ламивудину и тенофовину, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 0,7 - 3,4 раза превышающую чувствительность вируса дикога типа.

Штаммы ВГВ, экспрессирующие замещения rL180M, rT184G, rS202G/I, rM204V и rM250V, связанные с резистентностью к адефовиру, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 0,6-6,9 раза большую, чем вирус дикога типа. Штаммы ВГВ, экспрессирующие замещения rA181V и rN236T, связанные с устойчивостью к адефовиру, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 2,9 - 10 раз большую, чем вирус дикога типа. Вирусы, содержащие замену rA181T, оставались чувствительными к тенофовиру, впрочем, как и вирусы дикога типа.

Фармакокинетика

Тенофовира дизопроксила фумарат – это растворимый в воде эфир пролекарства, который быстро преобразуется *in vivo* в тенофовир и дифосфат.

Тенофовир преобразуется внутриклеточно в тенофовира монофосфат и активный компонент – тенофовира дифосфат.

Всасывание

После приема внутрь, ВИЧ-инфицированным пациентам тенофовира дизопроксила фумарат быстро всасывается и преобразуется в тенофовир. Прием многократных доз тенофовира дизопроксила фумарата с пищей ВИЧ-инфицированными пациентами приводил к снижению коэффициента вариации, % (CV, %) значений для тенофовира C_{max} , AUC и C_{24} , 326 (36,6 %) нг/мл, 3324 (41,2 %) нг·ч/мл и 64,4 (30,4 %) нг/мл, соответственно. Максимальные концентрации тенофовира наблюдаются в сыворотке крови в пределах 1 часа после приема таблеток и в пределах 2 часов при его приеме с пищей. При приеме тенофовира дизопроксила фумарата пациентами натощак биодоступность составляла приблизительно 25 %. Прием тенофовира дизопроксила фумарата с богатой жирами пищей повышал биодоступность, при этом значение AUC тенофовира увеличивалось приблизительно на 40 %, в C_{24} – приблизительно на 14 %. После первой дозы тенофовира дизопроксила фумарата, полученной после приема богатой жирами пищи, минимальное значение C_{24} в сыворотке было в диапазоне значений от 113 до 375 нг/мл. Однако, прием тенофовира дизопроксила фумарата с низкокалорийной пищей не оказывает существенного влияния на фармакокинетику тенофовира.

Распределение

После внутривенного применения равновесная концентрация распределения тенофовира оценивалась, приблизительно, в 800 мл/кг. После приема тенофовира дизопроксила фумарата внутрь, тенофовир распределялся во многократные, при этом наибольшие концентрации наблюдаются в почках, печени и в эпителли мышечных в разных его участках (дополнительное исследование). *In vitro* связывание тенофовира с белками плазмы или сыворотки крови составляло менее 0,7 и 7,2 %, соответственно, в диапазоне концентраций тенофовира от 0,01 до 25 мкг/мл.

Метаболизм

Исследования *in vitro* показали, что не тенофовир дизопроксила фумарат, не тенофовир не являются субстратами ферментов CYP450. Более того, при концентрациях, существенно превышающих (примерно в 300 раз) те, что наблюдаются *in vivo*, тенофовир не ингибировал *in vitro* лекарственный метаболит, опосредованный какой-либо из основных изоформ CYP450-метелазы, участвующей в биотрансформации (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 или CYP1A1/2). Тенофовира дизопроксила фумарат при концентрации 100 мкмоль/л оказывал влияние на одну из изоформ CYP450 за исключением CYP1A1/2, где наблюдалось небольшое (6 %) по статистическим значимое снижение метаболизма субстрата CYP1A1/2. На основании этой информации можно сделать вывод о малой вероятности возникновения клинически значимых взаимодействий между тенофовира дизопроксила фумаратом и лекарственными средствами, метаболизм которых опосредован CYP450.

Высвобождение

Тенофовир выводится главным образом почками, как путем фильтрации, так и активной канальцевой транспортной системой, при этом после внутривенного введения приблизительно 70-80 % дозы выводится в неизменном виде с мочой. Общий клиренс оценивался приблизительно в 230 мл/мин (приблизительно 300 мл/мин). Почечный клиренс оценивался приблизительно в 160 мл/мин (около 210 мл/мин), что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что секреция канальцами является важной частью выведения тенофовира. После приема внутрь окончательный период полувыведения тенофовира составляет от 12 до 18 часов.

Исследованиями было установлено, что активная канальцевая транспортная система секреции включает поглощение тенофовира проксимальными клетками канальцев посредством органических анионных транспортеров человека (OAT1 и 3, и выведение его в мочу с помощью била-назера мультитекарственной резистентности 4 (MRP 4).

Личность-независимость

Показатели фармакокинетики тенофовира не зависели от дозы тенофовира дизопроксила фумарата в диапазоне от 75 до 600 мг и не изменялись при повторном введении при любом уровне дозы.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дети

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Взрослые

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика тенофовира у пожилых пациентов (старше 65 лет) не изучалась.

Пол

Отмеченные данные по фармакокинетике тенофовира у женщин указывают на отсутствие существенной зависимости от пола. Раса

Не проводилось специфических исследований фармакокинетики у различных этнических групп.

Пациенты с нарушением функции почек

Параметры фармакокинетики тенофовира определялись после введения разовой дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата 40 взрослым пациентам, не имеющим инфекции ВИЧ и ВГВ с нарушением функции почек различной степени, которые определялись соответственно исходному значению клиренса креатинина (КК) (функция почек не нарушена, если КК > 60 мл/мин, легкой нарушение – если КК составляет 50-79 мл/мин, умеренно выраженное нарушение – при КК 30-49 мл/мин и тяжелое нарушение – при КК 10-29 мл/мин). По сравнению с нормальной функцией почек средняя (% CV) экспозиция тенофовира увеличилась с 2 185 (12 %) нг·ч/мл у лиц с КК > 80 мл/мин до, соответственно, 3 064 (30 %) нг·ч/мл, 6 039 (42 %) нг·ч/мл и 15 985 (45 %) нг·ч/мл у пациентов с легкой, средней и тяжелой нарушенной функцией почек. Ожидается, что увеличение интервала между введением препарата приведет к более высоким пиковым концентрациям в плазме крови и меньшим уровням C_{24} у пациентов с нарушением функции почек по сравнению с пациентами, имеющими нормальную функцию почек. Клиническое значение этого неизвестно. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК < 10 мл/мин), которым был необходим гемодиализ, концентрации тенофовира между диализами значительно увеличивались в течение 48 часов, достигая среднего значения C_{24} 1 032 нг/мл и среднего значения AUC₀₋₂₄ 42 857 нг·ч/мл.

Рекомендуется, чтобы интервал между приемами 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата был изменен у взрослых пациентов с КК < 50 мл/мин или у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и нуждающихся в диализе.

Фармакокинетика тенофовира у пациентов без гемодиализа с КК < 10 мл/мин без гемодиализа и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, контроль состояния которых осуществляется путем перитонеального или других форм диализа не исследовалась.

Исследования фармакокинетики тенофовира у детей с почечной недостаточностью не проводились. Данные для предоставления рекомендаций по режиму дозирования отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Разовая доза 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата принималась пациентами, не инфицированными ВИЧ и ВГВ, с нарушением функции печени различной степени, определяемым по классификации Чайлд-Пью. У пациентов с нарушением функции печени существующих изменений параметров фармакокинетики тенофовира не отмечалось, что предполагает отсутствие необходимости в коррекции дозы. Средние (% CV) значения C_{24} и AUC₀₋₂₄ тенофовира составляли 223 (34,8 %) нг/мл и 2 050 (50,8 %) нг·ч/мл соответственно, у лиц без нарушения функции печени, 289 (46,0 %) нг/мл и 2 210 (43,5 %) нг·ч/мл у лиц с умеренным нарушением функции печени и 305 (24,8 %) нг/мл и 2 740 (44,0 %) нг·ч/мл у лиц с тяжелым нарушением функции печени.

Внутриклеточная фармакокинетика

Было обнаружено, что в *неактивированных мононуклеарных клетках* периферической крови человека (МКПК) период полувыведения тенофовира дифосфата составляет примерно 50 часов, тогда как в МКПК, *стимулированных фитогемином* (ФГГ) – примерно 10 часов.

Показания к применению

Инфекция ВИЧ-1

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых в комбинации с другим антиретровирусными препаратами.

Лечение ВИЧ-1 инфекции у детей в возрасте от 12 до 18 лет с наличием резистентности к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, или токсичности истощающей возможность использования антиретровирусных препаратов первой линии.

Gепатит В

Лечение хронического гепатита В у взрослых с:

- компенсированным заболеванием печени, признаками активной репликации вируса, постоянной повышенной активностью в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гистологически подтвержденным активным воспалительным процессом и/или фиброзом;
- доказанным наличием резистентности ВГВ к ламивудину (см. раздел «Тобочное действие»);
- декомпенсированным заболеванием печени (см. разделы «Тобочное действие» и «Особые указания»);
- Лечение хронического гепатита В у детей в возрасте от 12 до 18 лет с:
- компенсированным заболеванием печени с признаками активного, воспалительного процесса и активной репликацией вируса, что подтверждается постоянной повышенной активностью АЛТ в сыворотке крови и гистологически подтвержденным активным воспалительным процессом и/или фиброзом (см. разделы «Тобочное действие» и «Особые указания»);

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 12 лет и масса тела < 35 кг (рассчитанная и фактическая не установлены).
- Деле в возрасте от 12 до 18 лет с нарушением функции почек (отсутствуют рекомендации по режиму дозирования).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) или ХГН, когда необходимо проведение гемодиализа (безопасность не установлена у данной популяции пациентов).
- Прием лактамина.
- Одновременный прием с другими препаратами, содержащими тенофовир (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Одновременный прием с адефовиром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).



• У пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

С осторожностью

- у пациентов с сахарным диабетом;
- у пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет);
- у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»);
- совместный прием с другими лекарственными препаратами, обладающими нефротоксическим действием, например, аминогликозиды, амфотериин В, фторокварт, гангликовир, пентамидин, ванкомицин, интерлейкин-2, цидофовир, такролимус, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протезазы ВИЧ, бустеры/ингибиторы ретровируса или кобициклатом (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- совместный прием тенофовира дизоксифосфата с ледипасвиром/софосбувиром, велпатасвиром/софосбувиром или велпатасвиром/воксилапревиром/софосбувиром особенно, при применении одновременно со схемой лечения ВИЧ-инфекции, содержащей тенофовира дизоксифосфата и фармакокинетический усилитель (бустер, например, ритонавир или кобициклат) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- у пациентов с указанием на заблуждение печени в анамнезе, включая гепатит (см. раздел «Особые указания»);
- совместный прием тенофовира дизоксифосфата и дидазина не рекомендован (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Общие данные, полученные у беременных (более 1000 исходов беременности), указывают на отсутствие пороков развития или токсического воздействия на плод/новорожденного, которые были бы связаны с приемом тенофовира дизоксифосфата фумарата. Исследования на животных не указывали на токсическое воздействие на репродуктивную функцию. Таким образом, при необходимости, может быть рассмотрена возможность применения тенофовира дизоксифосфата фумарата во время беременности.

Период грудного вскармливания

Исследования показали, что тенофовир выделяется в грудное молоко. Данные о влиянии тенофовира на новорожденных/детей младшего возраста недостаточны. Поэтому Вирфотен не следует применять в период кормления грудью.

В целом, женщинам, инфицированным ВИЧ и ВГВ, не рекомендуется кормить грудью во избежание передачи ВИЧ и ВГВ ребенку.

Фертильность

Не имеются клинических данных о влиянии тенофовира дизоксифосфата фумарата на фертильность. Исследования у животных не указывают на вредное воздействие тенофовира дизоксифосфата фумарата на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутри с едой. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или размачивать. Лечение должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции и/или хронического гепатита В. Выбор препарата Вирфотен для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, которые ранее получали лечение, должен основываться на проверке наличия индивидуальной вирусной резистентности и/или истории лечения пациента.

Взрослые

Рекомендованная доза препарата Вирфотен для лечения ВИЧ и хронического гепатита В – 1 таблетка 1 раз в сутки внутрь с едой.

Хронический гепатит В

Оптимальная продолжительность лечения неизвестна. Вопрос о прекращении лечения может рассматриваться следующим образом:

- Лечение НВeAg-положительных пациентов без цирроза должно продолжаться не менее 6-12 месяцев после подтверждения сероконверсии НВe (исчезновение НВeAg и ДНК ВГВ с появлением анти-НВe) или до сероконверсии НВs, либо до потери эффективности. После прекращения лечения необходимо регулярно проверять активность АЛТ и уровень ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови с целью выявления возможных поздних рецидивов инфекции.
- Лечение пациентов с НВeAg-негативным гепатитом В без цирроза должно продолжаться, как минимум, до сероконверсии НВs или появления признаков неэффективности лечения. В случае пролонгированного лечения, продолжающегося более 2 лет, рекомендуется регулярно проводить повторный пересмотр лечения, чтобы подтвердить приемлемость для пациента продолжения выбранной терапии.

Дети от 12 до 18 лет

ВИЧ-1: в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела ≥ 35 кг рекомендованная доза препарата Вирфотен составляет 1 таблетку 1 раз в сутки внутрь, с едой (см. раздел «Побочное действие»). Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или размачивать.

В исключительных случаях таблетку препарата Вирфотен можно принять сразу после ее растворения в приблизительно 100 мл воды, апельсинового или виноградного сока.

Хронический гепатит В: в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела ≥ 35 кг рекомендованная доза препарата Вирфотен составляет 1 таблетку 1 раз в сутки внутрь, с едой (см. раздел «Побочное действие»).

Оптимальная продолжительность лечения пока не установлена.

Безопасность и эффективность тенофовира дизоксифосфата фумарата у детей с хроническим гепатитом В в возрасте от 2 до 12 лет и с массой тела < 35 кг не установлены.

Пропущенная доза

Если прием дозы был пропущен, и прошло менее 12 часов от обычного времени приема дозы, то пациенту следует как можно скорее принять Вирфотен вместе с едой и вернуться к обычному режиму приема препарата. Если в случае пропущенной приема дозы прошло более 12 часов и приближается время приема следующей дозы препарата, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, а принять очередную дозу в соответствии с обычным режимом приема препарата.

Если в течение 1 часа после приема препарата Вирфотен у пациента возникла рвота, следует принять еще 1 таблетку. Если рвота

у пациента возникла более чем через 1 час после приема препарата Вирфотен, то еще 1 дозу принимать не следует.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не созданы/данные нет данных, на основании которых можно дать рекомендации относительно дозирования для пациентов в возрасте старше 65 лет (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения функции почек

Тенофовир выводится из организма с мочой, поэтому у пациентов с нарушением функции почек отмечается более длительный период выведения тенофовира из организма.

Взрослые

Данные о безопасности и эффективности применения тенофовира дизоксифосфата фумарата у взрослых пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (КК < 50 мл/мин) ограничены. Оценка показателей безопасности у пациентов с легким нарушением функции почек (КК 50-80 мл/мин) в долгосрочной перспективе не проводилась. По этой причине пациентам с нарушениями функции почек тенофовира дизоксифосфата фумарат необходимо применять в тех случаях, когда потенциальная польза от лечения превышает потенциальный риск нанесения вреда. Коррекция интервала дозирования рекомендуется для пациентов с КК < 50 мл/мин, в том числе у пациентов на гемодиализе.

Нарушения функции почек легкой степени (КК 50-80 мл/мин)

Ограниченные данные, полученные в результате клинических исследований, свидетельствуют в пользу сохранения для пациентов с незначительным нарушением функции почек режима дозирования тенофовира дизоксифосфата фумарата 300 мг один раз в сутки.

Нарушения функции почек средней степени (КК 30-49 мл/мин)

Рекомендуется прием 1 таблетки препарата Вирфотен каждые 48 часов на основании результатов моделирования фармакокинетических данных разовой дозы у добровольцев, не имеющих инфекции ВИЧ и ВГВ, с разной степенью нарушения функции почек, в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа. Однако такое дозирование не было подтверждено в рамках клинических исследований. Поэтому у таких пациентов необходимо внимательно контролировать клинический ответ на лечение и функцию почек (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Нарушения функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и пациенты, находящиеся на гемодиализе

При отсутствии альтернативного лечения можно удлинить интервалы между приемами препарата Вирфотен, как указано ниже.

Тяжелые нарушения функции почек: по 1 таблетке каждые 72-96 часов (дважды в неделю).

Пациенты на гемодиализе: по 1 таблетке каждые 7 суток после завершения сеанса гемодиализа*.

Указанные варианты коррекции интервала приема препарата не были подтверждены в клинических исследованиях. Модерирование дает основание предположить, что длительный интервал между приемами препарата Вирфотен не является оптимальным и может привести к **повышению токсичности** и, возможно, к **неадекватному** ответу. По этой причине необходим тщательный мониторинг эффективности терапии и функции почек (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

*Как правило, по 1 раз в неделю, исходя из предположения о проведении 3 сеансов гемодиализа в неделю продолжительностью приблизительно 4 часа каждый, или после 12 часов суммарного периода гемодиализа.

Рекомендации относительно дозирования для пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин без гемодиализа отсутствуют.

Дети

Не рекомендуется применять тенофовир у детей с нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени нет необходимости в коррекции дозы (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с хроническим гепатитом В (с сопутствующей инфекцией ВИЧ или без) если они принимают прием препарата Вирфотен, так как после отмены препарата есть риск обострения гепатита (см. раздел «Особые указания»).

Побочное действие

Краткие данные о профиле безопасности.

ВИЧ-1 и гепатит В

Радио сообщалось о случаях нарушения функции почек, почечной недостаточности и проксимальной тубулопатии (в том числе синдрома Фанкони), которые иногда приводили к летальным исходам (редко – к переломам), у пациентов, принимавших тенофовир. Для пациентов, принимающих тенофовир, рекомендуется наблюдение за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).

Побочные реакции при лечении тенофовира в сочетании с другими антиретровирусными препаратами могут ожидаются почти у одной трети пациентов. Такие реакции, как правило, представляют собой нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта от легкой до средней степени тяжести. Приблизительно 1 % пациентов, получавших лечение тенофовиром, прекратили лечение из-за реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

С приемом тенофовира связаны также явления, как лактацидоз, гепатомегалия с жировой дистрофией и липидодистрофия (см. раздел «Особые указания»).

Не рекомендуется одновременное применение тенофовира и дидазина, поскольку это может привести к повышению риска побочных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Это сообщалось о случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особые указания»).

Гепатит В

Побочные реакции при приеме тенофовира могут ожидаются почти у одной четверти пациентов, в основном незначительные. В клинических исследованиях с участием пациентов, инфицированных ВГВ, наиболее частой побочной реакцией на тенофовир была тошнота (5,4 %).

Сообщалось о случаях обострения гепатита В у пациентов на фоне терапии, также как и у пациентов, прекративших лечение гепатита В (см. раздел «Особые указания»).

Оценка побочных реакций на тенофовир основывается на данных по безопасности, полученных в ходе клинических исследований и пострегистрационного анализа. Все побочные реакции указаны в таблице 1.

Клинические исследования ВИЧ-1

Оценка побочных реакций по данным клинических исследований ВИЧ-1 основывается на результатах двух исследований, в рамках которых 653 пациента, ранее получавшие лечение, принимали тенофовир (n = 443) или плацебо (n = 210) в сочетании с другими антиретровирусными препаратами в течение 24 недель, а также на данных двойного слепого сравнительного контролируемого исследования, в рамках которого 600 пациентов, ранее не получавшие лечение, принимали 300 мг тенофовира дизоксифосфата фумарата (n = 299) или стаудини (n = 301) в сочетании с ламивудином и эфавиренсом на протяжении 144 недель.

Клинические исследования гепатита В

Оценка побочных реакций по данным клинических исследований гепатита В, главным образом, основывается на результатах двух двойных слепых сравнительных контролируемых исследований, в рамках которых 641 пациент с хроническим гепатитом В и с компенсированной функцией печени получал 300 мг тенофовира дизоксифосфата фумарата ежедневно (n = 426) или адефовира дипиксиола 10 мг ежедневно (n = 215) в течение 48 недель. Побочные реакции, которые наблюдались в течение 288-недельного беспрерывного лечения, соответствовали известному профилю безопасности тенофовира.

Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени

Профиль безопасности тенофовира у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени оценивался в двойном слепом активном контролируемом исследовании, в котором взрослые пациенты в течение 48 недель получали тенофовир (n = 45) или эмтрицитабин + тенофовир (n = 45), или эмтековир (n = 22).

В группе тенофовира 7 % пациентов прекратили лечение в связи с побочными реакциями; 9 % пациентов на протяжении 48 недель имели подтвержденный повышенный сывороточный креатинин $\geq 0,5$ мг/дл или подтвержденную концентрацию сывороточного фосфата < 2 мг/дл; статистически значимых отличий между группой комбинированного лечения на основе тенофовира и группой эмтековира не было. Через 168 недель у 16 % (7/45) пациентов из группы тенофовира, 4 % (2/45) пациентов из группы эмтрицитабин + тенофовир и 14 % (3/22) из группы эмтековира наблюдались нарушения переносимости. У 13 % (6/45) пациентов из группы тенофовира и 4 % (1/22) из группы эмтрицитабин + тенофовир и 9 % (2/22) из группы эмтековира наблюдался повышенный сывороточный креатинин $\geq 0,5$ мг/дл или подтвержденная концентрация сывороточного фосфата < 2 мг/дл. На 168-й неделе в данной популяции пациентов с декомпенсированной печеночной недостаточностью уровень смертности составил 13 % (6/45) в группе тенофовира, 11 % (5/45) в группе эмтрицитабин + тенофовир и 14 % (3/22) в группе эмтековира. Для печеночно-клеточного рака составила 18 % (8/45) в группе тенофовира, 7 % (3/45) в группе эмтрицитабин + тенофовир и 9 % (3/22) в группе эмтековира.

Пациенты с исходно большим количеством баллов по классификации Чайлд-Пью имели больший риск развития серьезных побочных реакций (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с наличием резистентности ВГВ к ламивудину

В рандомизированном двойном слепом исследовании, в ходе которого 280 ламивудин-резистентных пациентов в течение 96 недель получали тенофовир (n = 141) или эмтрицитабин+тенофовир (n = 139), новые побочные реакции выявлено не было.

Побочные реакции с потенциальной (или, как минимум, возможной) связью с лечением приводятся ниже по классам систем органов и частоте. В рамках каждой группы по частоте побочные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности. Побочные реакции по частоте определяются как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и < 1/100), нечасто ($\geq 1/1000$ и < 1/1000), редко ($\geq 1/10000$ и < 1/10000), очень редко (< 1/10000) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту исходя из доступных данных).

Таблица 1.

Краткие данные о побочных реакциях, связанных с приемом тенофовира, на основании клинических исследований и пострегистрационного анализа

Классы систем органов и частота	Побочные реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто	Гипофосфатемия ¹
Нечасто	Гипокальциемия ¹
Редко	Лактацидоз ²
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головокружение
Часто	Головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Диарея, рвота, тошнота
Часто	Боль в животе, вздутие, метеоризм
Нечасто	Панкреатит ³
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
Редко	Жировая дистрофия печени ⁴ , гепатит

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Кожная сыпь
Часто	Ангитаворотничковый отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Нечасто	Рабдомиолиз ¹ , мышечная слабость ¹
Редко	Остеомаляция (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях) ^{1,2} , миопатии ¹
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Повышения креатинина
Редко	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз, проксимальная почечная недостаточность (в том числе синдром Фанкони), нефрит (в том числе острый интерстициальный нефрит) ² , нефрогенный несахарный диабет
Общая слабость и нарушения в месте введения	
Очень часто	Астения
Часто	Усталость

¹Побочная реакция может возникнуть как следствие проксимальной тубулопатии. Не считается, что она причинно связана с тенофовиром при отсутствии этого заболевания.

²Побочная реакция была установлена во время постмаркетингового исследования, но не наблюдалась во время рандомизированных контролируемых клинических исследований или программы расширенного доступа к тенофовиру. Категория частоты была установлена по статистическим расчетам на основе общего количества пациентов, принимавших тенофовир в рамках рандомизированных контролируемых исследований и программы расширенного доступа (n = 7319).

³Для получения дополнительной информации, обратитесь к представлению ниже раздела.

Описание отдельных побочных реакции ВИЧ-1 и гепатит В

Нарушение функции почек: Поскольку тенофовир может привести к нарушению работы почек, рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел «Особые указания»). Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала или отмечалась улучшение после отмены тенофовира. Тем не менее, у некоторых пациентов, отмена тенофовира не полностью приводила к 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 (см. раздел «Особые указания»).

ВИЧ-1
Взаимодействие с диданозином
Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется, так как это приводит к повышению системного воздействия диданозина на 40-60 %, что может увеличить риск возникновения побочных реакций, связанных с диданозином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панцитопении и лактацидоза, иногда с летальным исходом.

Липиды, липидострофия и метаболические нарушения
Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением жировой ткани в организме ВИЧ-инфицированных пациентов (липидострофия), включая потерю подкожной жировой клетчатки на конечностях и лице, увеличение объема висцеральной и висцеральной жира, гипертрофию молочных желез и накопление жира в дорсоцервикальной области (горб буйвола).

В рамках 144-недельного контролируемого клинического исследования среди пациентов, ранее не получавших антиретровирусными средствами, которое проводилось для сравнения тенофовира со ставудином в сочетании с ламивудином и эфавиренсом, было замечено, что риск липидострофии в случае приема тенофовира был значительно меньше, чем при приеме ставудина. Группа приема тенофовира также имела значительно меньший средний показатель увеличения триглицеридов и общего уровня холестерина натощак, чем группа сравнения.

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 споровидные 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 стадий ВИЧ-инфекции или длительным приемом комбинированной антиретровирусной терапии. Частота возникновения указанного явления неизвестна (см. раздел «Особые указания»).

Лактацидоз и гепатомегалия тяжелой степени с жировой дистрофией
При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактацидозе, который обычно сопровождается жировой дистрофией печени. Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить при наличии симптоматической гиперлактатемии и метаболического лактацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровня аминотрансферазы (см. раздел «Особые указания»).

Гепатит В
Обострение гепатита во время лечения
В рамках исследований среди пациентов, которые ранее не принимали нуклеозидные аналоги, повышение уровня АЛТ во время лечения с превышением верхнего предела нормы более чем в 10 раз, и превышением начального уровня более чем в 2 раза, наблюдалось у 2,6 % пациентов, получавших лечение тенофовиром. Подъем АЛТ, medianное время до появления которого составляло 8 недель, в дальнейшем исчезал на фоне продолжающегося лечения. В большинстве случаев такие повышения АЛТ были связаны с уменьшением вирусной нагрузки $\geq 2 \log_{10}$ копий/мл, которое предшествовало или совпало с повышением АЛТ. Во время лечения рекомендуется периодически контролировать функцию печени.

Обострение гепатита после отмены лечения
У пациентов, инфицированных ВГВ, после прекращения приема препаратов, активных в отношении ВГВ, возникали клинические и лабораторные признаки обострения гепатита.

Хронический гепатит В
Оценка побочных реакций основывается на одном рандомизированном клиническом исследовании с участием 106 детей (возраст от 12 до 18 лет) с хроническим гепатитом В, которым проводили терапию 300 мг тенофовира диспрокссила фумарата (n = 52) или плацебо (n = 54) в течение 72 недель. Побочные реакции, которые наблюдались у детей, получавших тенофовир, соответствовали тем, что наблюдались в клинических исследованиях тенофовира у взрослых. Уменьшение МПК наблюдалось у детей, инфицированных вирусом гепатита В. Z-критерий МПК, наблюдаемый у пациентов, которые получили тенофовир, был ниже, чем таковой у пациентов, которые получали плацебо.

Другие особые группы пациентов
Пациенты пожилого возраста
Исследования тенофовира среди пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметь вспомогательную почечную функцию, поэтому во время лечения тенофовиром пациентов данной возрастной категории необходимо соблюдать особую осторожность.

Пациенты с нарушением функции почек
Поскольку прием тенофовира может привести к поражению почек, рекомендуется внимательно контролировать функцию почек у взрослых пациентов с нарушением функции почек, принимающих препарат. Противопоказано применение тенофовира у детей от 12 до 18 лет с нарушениями функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Передозировка
Симптомы: в случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением относительно признаков токсичности, при необходимости назначается симптоматическая и поддерживающая терапия.
Лечение: тенофовир может выводиться с помощью гемодиализа, medianное значение клиренса тенофовира составляет 134 мл/мин. Неизвестно, возможно ли вывести тенофовир с помощью перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Исследования взаимодействия проводились только у взрослых. На основании результатов экспериментов *in vitro* и известного пути выведения тенофовира возможность взаимодействия, опосредованная CYP450, при участии тенофовира и других лекарственных средств низкая.
Одновременное применение не рекомендуется
Высокими не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовира диспрокссила фумарат или тенофовира алафенамид.

Диданозин
Одновременное применение тенофовира диспрокссила фумарата и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и таблицу 2).

Лекарственные средства, которые выводятся почками
Поскольку тенофовир выводится преимущественно почками, одновременное применение тенофовира диспрокссила фумарата с лекарственными препаратами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию путем транспортных белков hOAT 1, hOAT 3 или MRP 4 (например, с цисдровами), может повысить концентрацию тенофовира в сыворотке крови и (или) лекарственных препаратов, принимаемых одновременно.
Необходимо избегать применения тенофовира диспрокссила фумарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фосфората, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, фуросемида и интерлейкина-2) (см. раздел «Особые указания»).

Учитывая, что тенофовир может влиять на функцию почек, рекомендуется тщательное наблюдение при его одновременном применении с тенофовира диспрокссила фумаратом.

Другие взаимодействия
Взаимодействия между тенофовира диспрокссила фумаратом и другими лекарственными средствами представлены ниже в Таблице 2 (увеличение обозначено «↑», уменьшение – «↓», отсутствие изменений – «↔», два раза в сутки – «b.i.d.» и один раз в сутки – «q.d.»).

Взаимодействия между тенофовира диспрокссила фумаратом и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	Влияние на уровень препаратов в плазме, среднее изменение AUC, C _{max} , C _{min} в процентах	Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира диспрокссила фумаратом 300 мг
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ		
Антиретровирусные		

Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/Ритонавир (300 q d/100 q d)	Атазанавир: AUC: ↑ 25 % C _{max} : ↑ 28 % C _{min} : ↑ 26 % Тенофовир: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усилить связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»).
Лопинавир/Ритонавир (400 b.i.d./100 b.i.d)	Лопинавир/Ритонавир: Нет существенного воздействия на параметры ФК лопинавира/ритонавира. Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усилить связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»).
Дарунавир/Ритонавир (300/100 b.i.d)	Дарунавир: Нет существенного воздействия на параметры ФК дарунавир/ритонавира. Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усилить связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»).

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Диданозин	Одновременное применение тенофовира и диданозина приводит к 40-60 % повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений. Сообщалось о нечастых, иногда летальных, случаях панкреатита и лактацидоза. Одновременное введение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно, в связи с межлекарственным взаимодействием, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Уменьшение дозировки диданозина до 250 мг, которая вводится вместе с тенофовиром, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологического неудачного лечения при нескольких исследованиях комбинаций для лечения ВИЧ-1 инфекции.	Одновременное применение тенофовира не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»)
Адефовир	AUC: ↔ C _{min} : ↔	Тенофовир противопоказано применять одновременно с адефовиром (см. раздел «Особые указания»).
Энтекавир	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не было клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении тенофовира с энтекавиром.

Противовирусные препараты для лечения ХГС

Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↑ 96 % C _{min} : ↑ 68 %	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира диспрокссила фумарата, препаратов ледипасвира/софосбувира и атазанавира/ритонавира может усилить
---	--	--

<p>Атазанавир/Ритонавир (300 мг q.d.) + Тенофовира дигидроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/200 мг q.d.)</p>	<p>C_{max}: ↑ 118 % Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↑ 42 % Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>нежелательные реакции на тенофовира дигидроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дигидроксила фумарата при совместном применении с препаратом ледipasивир/софосбувир и фармакокинетическим усилителем (бустером) (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена.</p> <p>Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек, если отсутствуют другие варианты лечения (см. раздел «Особые указания»).</p>	<p>Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>		<p>Атазанавир/Ритонавир (300 мг q.d.) + Тенофовира дигидроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/200 мг q.d.)</p>	<p>GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Велпатасвир: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>нежелательные реакции на тенофовира дигидроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дигидроксила фумарата при совместном применении с препаратом велпатасвир/софосбувир и бустером (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена.</p> <p>Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек (см. раздел «Особые указания»).</p>
<p>Ледipasивир/Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 мг q.d.) + Тенофовира дигидроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/200 мг q.d.)</p>	<p>Ледipasивир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дигидроксила фумарата, препаратов ледipasивир, софосбувир и дарунавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции на тенофовира дигидроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дигидроксила фумарата при совместном применении с препаратом ледipasивир/софосбувир и бустером (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена.</p> <p>Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек, если отсутствуют другие варианты лечения (см. раздел «Особые указания»).</p>	<p>Ледipasивир/Софосбувир (80 мг/400 мг q.d.) + Рилпивирин/Тенофовира дигидроксила фумарат/Эмтрицитабин (25 мг/300 мг/200 мг q.d.)</p> <p>Ледipasивир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	<p>Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дигидроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).</p>	<p>Велпатасвир/Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 мг q.d.) + Тенофовира дигидроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/200 мг q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %</p> <p>Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дигидроксила фумарата, препаратов велпатасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции на тенофовира дигидроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дигидроксила фумарата при совместном применении с препаратом велпатасвир/софосбувир и бустером (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена.</p> <p>Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек (см. раздел «Особые указания»).</p>
<p>Ледipasивир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Тенофовира дигидроксила фумарат/Эмтрицитабин/Эфавиренз (300 мг/200 мг/600 мг q.d.)</p>	<p>Ледipasивир: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 % Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дигидроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Долупатравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %</p>	<p>Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дигидроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).</p>	<p>Велпатасвир/Софосбувир (400 мг/100 мг q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 мг q.d.) + Тенофовира дигидроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/200 мг q.d.)</p>	<p>Софосбувир: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % C_{min}: ↓ 41 % Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дигидроксила фумарата, препаратов велпатасвир/софосбувир и лопинавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции на тенофовира дигидроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дигидроксила фумарата при совместном применении с препаратом велпатасвир/софосбувир и бустером (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена.</p> <p>Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек (см. раздел «Особые указания»).</p>

Полимавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Энтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % C _{min} : ↔	Велпатасвир/ Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Ралтегравир Велпатасвир/ Софосбувир (400 мг b.i.d.) + Тенофовир дизопроксила фумарат/ Энтрицитабин (300 мг/200 мг q.d.)	
Велпатасвир/ Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Ралтегравир Велпатасвир/ Софосбувир (400 мг b.i.d.) + Тенофовир дизопроксила фумарат/ Энтрицитабин (300 мг/200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Ралтегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 21 % Энтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↑ 46 % C _{min} : ↑ 70 %	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).
Велпатасвир/ Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/ Энтрицитабин/ Эфавиренз (300 мг/200 мг/ 600 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↑ 53 % C _{max} : ↑ 47 % C _{min} : ↑ 57 % Эфавиренз: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Энтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81 % C _{max} : ↑ 77 % C _{min} : ↑ 121 %	Одновременный прием препаратов велпатасвир/софосбувир и эфавиренз может снизить концентрации велпатасвир в плазме. Одновременный прием препаратов велпатасвир/софосбувир с режимами терапии, включающими эфавиренз, не рекомендуется.

Велпатасвир/ Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Рилпивирин/ Тенофовира дизопроксила фумарат/ Энтрицитабин (25 мг/300 мг/200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Энтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↑ 44 % C _{min} : ↑ 84 %	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел «Особые указания»).
Велпатасвир/ Воцилапревир/ Софосбувир (100 мг/100 мг/ 400 мг+100 мг q.d.) + Дарунавир (800 мг q.d.) + Ритонавир (100 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/ Энтрицитабин (300 мг/200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Велпатасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Воцилапревир: AUC: ↑ 143 % C _{max} : ↑ 72 % C _{min} : ↑ 300 % Дарунавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34 % Ритонавир: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 60 % C _{min} : ↔ Энтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39 % C _{max} : ↑ 48 % C _{min} : ↑ 47 %	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов велпатасвир/воцилапревир/софосбувир и дарунавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с велпатасвиром/воцилапревиром/софосбувиром и бустером (например, ритонавиром или кобициклатом) не установлена. Комбинация должна использоваться с осторожностью, с частым мониторингом функции почек (см. раздел «С осторожностью» и «Особые указания»).
Софосбувир (400 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/ Энтрицитабин/ Эфавиренз (300 мг/200 мг/ 600 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % C _{min} : ↓ 23 % Эфавиренз: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Коррекция дозы не требуется.

C _{max} : ↔ Энтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	
--	--

¹ Данные получены при одновременном введении с ледипасвиром/софосбувиром. Неодновременное введение (с интервалом 12 часов) дает те же результаты.

² Основной иридирующий метаболит софосбувира.

³ Исследование проведено с добавлением 100 мг воцилапревир для достижения экспозиции воцилапревир, окисленной у пациентов, инфицированных ВГС.

N/A – не применимо.

Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами

Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении тенофовира дизопроксила фумарата с энтрицитабин, ламивудином, инфавиром, эфавирензом, нелфинавиром, сакинавиром (бустерным ритонавиром), метадоном, рибавирином, рифампицином, такролимусом и гормональным контрацептивом норгестиматом/этинилэстрадиолом. Тенофовира дизопроксила фумарат следует принимать одновременно с пищей, поскольку пища повышает биодоступность тенофовира.

Особые указания

Общие

Перед тем, как начать терапию тенофовира дизопроксила фумаратом, следует предложить анализ на антитела к ВИЧ-1 всем пациентам, инфицированным вирусом гепатита В.

ВИЧ-1

Несмотря на то, что стабильная антиретровирусная терапия, приводящая к устойчивой супрессии вируса, в значительной степени снижает риск передачи вируса при половых контактах, тем не менее, риск не может быть исключен полностью. Меры предосторожности по предотвращению передачи инфекции следует принимать в соответствии с национальными руководствами. **Хронический гепатит В**

Пациенты должны быть предупреждены о том, что способность тенофовира дизопроксила фумарата предотвращать риск передачи ВГВ другим лицам половым путем или через кровь не доказана. Следует придерживаться соответствующих мер предосторожности. **Одновременное применение с другими лекарственными средствами**

- Вифопен не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира алтафенамид.

- Вифопен противопоказано применять одновременно с адефовиром.

- Не рекомендуется одновременное применение тенофовира и диданозина. Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина приводит к 40-60 % повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о панкреатите и лактоацидозе, иногда с летальным исходом. Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно из-за межклеточного взаимодействия, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Применение диданозина в уменьшенной дозировке 250 мг совместно с тенофовира дизопроксила фумаратом, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологической неудачи при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.

Тройная терапия с нуклеозидными нуклеотидами

Поступали сообщения о высокой частоте вирусологической неудачи и о появлении резистентности на ранней стадии у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией, если тенофовира дизопроксила фумарат сочетался с ламивудином и абакавиром, а также с ламивудином и диданозином по схеме введения 1 раз в сутки.

Влияние на функцию почек и мочевую ткань у взрослых.

Влияние на функцию почек

Тенофовир, главным образом, выводится почками. Поступали сообщения о почечной недостаточности, нарушениях функции почек, повышенном уровне креатинина, гипосфатемии и проксимальной трубчатопатии (включая синдром Фанкони) при применении тенофовира дизопроксила фумарата в клинической практике (см. раздел «Побочное действие»). **Контроль функции почек**

Рекомендуется определение КК у всех пациентов до начала лечения тенофовира дизопроксила фумаратом и наблюдение за функцией почек (КК и уровень фосфата в сыворотке) после 2-4 недель лечения, через 3 месяца лечения и каждые 3-6 месяцев после у пациентов без факторов риска нарушения функции почек. Для пациентов с повышенным риском почечной недостаточности, следует рассмотреть необходимость проведения более частого контроля функции почек.

Ведение пациентов с нарушенной функцией почек

Если уровень фосфата в сыворотке крови < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или КК снижен до < 50 мл/мин у пациента, получающего тенофовира дизопроксила фумарат, необходимо провести повторную оценку функции почек в течение 1 недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче (см. раздел «Побочное действие»). Следует также рассмотреть необходимость отмены лечения тенофовира дизопроксила фумаратом у пациентов со сниженным КК до < 50 мл/мин или сниженным уровня фосфата в сыворотке крови до < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Отмена лечения тенофовира дизопроксила фумаратом также

должна быть рассмотрена в случае прогрессирующего снижения функции почек, если ни одна другая причина не была определена. Совместное применение с другими препаратами и риск нефротоксичности.

Необходимо избегать применения тенофовира дидроксила фумарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фосфорита, ганцикловира, пентамида, ванкомицина, цидофовира и интерферона-2). Если одновременного применения тенофовира дидроксила фумарата и нефротоксических средств избежать невозможно, необходимо ежедневно контролировать функцию почек.

Были зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности после начала терапии высшей дозой или несколькими истерическими противовирусными препаратами (НПВП) у пациентов, получавших тенофовира дидроксила фумарат и имеющих факторы риска почечной дисфункции. Почечная функция должна контролироваться надлежащим образом при совместном применении тенофовира дидроксила фумарата и НПВП. Высокий риск поражения почек был зарегистрирован у пациентов, получающих тенофовира дидроксила фумарат в сочетании с бустером дидроксила фумарата или комбинацией. Этим пациентам требуется тщательный мониторинг функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов с факторами риска нарушения функции почек, совместный прием тенофовира дидроксила фумарата с бустером или ингибитором протеазы должен быть тщательно проанализирован.

Клиническая оценка применения тенофовира дидроксила фумарата не проводилась у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые выводятся также почками, через транспортные белки транспортеры органических анионов человека (OAT) 1 и 3 или MRP4 (например, цидофовир, известный нефротоксический лекарственный препарат). Эти почечные транспортные белки могут отвечать за tubulurную секрецию и, частично, выведение тенофовира и цидофовира через почки. Поэтому фармакокинетика лекарственных препаратов, которые выводятся такими почками, включая транспортные белки OAT 1 и 3 или MRP4, может измениться в случае одновременного применения. При отсутствии крайней необходимости, одновременное применение лекарственных средств, которые выводятся одним и тем же путем через почки, не рекомендуется. Если такого применения избежать невозможно, следует ежедневно наблюдать за функцией почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушение функции почек

Безопасность тенофовира дидроксила фумарата в отношении почек исследовалась в очень ограниченной степени у пациентов с нарушением функции почек (КК < 90 мл/мин).

Взрослые пациенты с КК < 50 мл/мин, в том числе пациенты, которым необходим гемодиализ

Данные о безопасности и эффективности действия тенофовира дидроксила фумарата для пациентов с нарушенной функцией почек ограничены. По этой причине тенофовира дидроксила фумарат необходимо применять, только если потенциальная польза от приема превышает потенциальные риски. Применение тенофовира дидроксила фумарата не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) и пациентам, которым необходим гемодиализ. Если нетрудно другое лечение, можно изменить интервал между дозами и тщательно следить за функцией почек (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Воздействие на костную ткань

В контролируемом 144-недельном клиническом исследовании по сравнению тенофовира дидроксила фумарата со стадином в комбинации с ламивудином и эфавиренсом среди ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, в обеих группах наблюдались небольшие снижения МПК бедренной кости и позвоночника. Снижение МПК позвоночника и изменения от исходных показателей биомаркеров метаболизма костной ткани были достоверно более выраженными в группе тенофовира дидроксила фумарата на 144 недели. Снижение МПК бедренной кости было достоверно более выраженным в этой группе до 96 недель. Однако через 144 недели повышения риска переломов или признаков клинически значимых патологий костной ткани не наблюдалось.

В других исследованиях (проспективных и ретроспективных) наиболее выраженные изменения МПК были обнаружены у пациентов, получавших тенофовира дидроксила фумарат в составе схемы, содержащей бустерный ингибитор протеазы. Пациентам с остеопорозом, имеющим высокий риск переломов, следует подобрать другие методы лечения.

Патологические изменения костной ткани (костная впадина с переломом) могут обуславливаться повреждением проксимальных канальцев почек (см. раздел «Побочное действие»).

При подозрении или выявлении патологических изменений костной ткани следует обратиться за консультацией и соответствующему специалисту.

Влияние на функцию почек и костную ткань у детей с 12 до 18 лет

Отдаленные последствия влияния на костную ткань и токсическое воздействие на почки у детей окончательно не установлены. Кроме того, на до конца установлена безопасность токсического воздействия на почки. Поэтому рекомендуется использовать многократный подход для адекватного определения в каждом отдельном случае соотношения польза/риск лечения; принятия решения о соответствующем наблюдении в ходе лечения (включая принятие решения об отмене терапии) и рассмотрении целесообразности применения дополнительных препаратов.

Контроль функции почек

Перед началом лечения необходимо провести оценку функции почек (КК и уровень фосфатов в сыворотке крови), а также необходимо осуществлять наблюдение в ходе лечения, как и для взрослых (см. выше).

Ведение пациентов с нарушенной функцией почек

Если у любого пациента детского возраста, получающего тенофовира дидроксила фумарат, уровень фосфатов в сыворотке крови < 3,0 мг/дл (0,36 ммоль/л), необходимо провести повторную оценку функции почек в течение 1 недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче. При подозрении на нарушение со стороны почек или их выявлении необходимо проконсультироваться с нефрологом с целью рассмотреть необходимость отмены лечения тенофовира дидроксила фумаратом. Отмена лечения тенофовира дидроксила фумаратом также должна быть рассмотрена в случае прогрессирующего снижения функции почек, когда ни одна другая причина не была определена.

Совместное применение и риск нефротоксичности

Необходимо следовать тем же рекомендациям, которые применимы для взрослых (см. выше).

Нарушение функции почек

Не рекомендуется применять тенофовира дидроксила фумарат у детей с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). Не следует начинать терапию тенофовира дидроксила фумаратом у детей с нарушением функции почек, а также необходимо отменить лечение у тех пациентов детского возраста, у которых нарушение функции почек развилось в течение терапии тенофовира.

Воздействие на костную ткань

Выявлено может стать причиной снижения МПК. Влияние изменения МПК, связанного с тенофовира дидроксила фумаратом на костную ткань в отдаленной перспективе и на риск переломов в будущем в настоящее время неизвестно. При обнаружении или подозрении на костную патологию у детей необходимо проконсультироваться с эндокринологом или нефрологом.

Заболелания печени

Данные относительно безопасности и эффективности для пациентов после пересадки печени очень немногочисленны.

Данные относительно безопасности и эффективности приема тенофовира дидроксила фумарата для пациентов с хроническим гепатитом В, с декомпенсированным циррозом печени и степенью 9 по классификации Чайлд-Пью, ограничены. Такие пациенты могут иметь более высокий риск серьезных побочных реакций со стороны печени и почек. Вследствие этого необходимо тщательно контролировать параметры гепатобилиарной системы и функции почек у данной категории пациентов.

Обострение желтуха

Обострение во время лечения

Спонтанные обострения хронического гепатита В являются относительно частыми и характеризуются временным повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови. После начала антиретровирусного лечения у некоторых пациентов может повышаться уровень АЛТ в сыворотке крови (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов с компенсированным заболеванием печени повышение активности АЛТ в сыворотке крови обычно не сопровождается повышением концентрации билирубина в сыворотке крови или декомпенсацией функции печени. Пациенты с циррозом печени могут иметь повышенный риск декомпенсации функции печени после обострения гепатита, поэтому за ними необходимо тщательно наблюдение во время лечения.

Обострение после прекращения лечения

Также сообщалось об обострении гепатита у пациентов, прекративших лечение гепатита В. Обострение после отмены терапии обычно связано с повышением концентрации ДНК вируса гепатита В, и большинство из них разрешаются без дополнительных вмешательств. Однако сообщалось о тяжелых обострениях, включая летальные случаи. В течение 6 месяцев после прекращения лечения гепатита В необходимо регулярно контролировать функциональное состояние печени по клиническим и лабораторным показателям. В случае необходимости может быть целесообразным возобновление лечения гепатита В. Для пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или с циррозом прекращение лечения не рекомендуется, поскольку обострение гепатита после отмены терапии может привести к декомпенсации функции печени.

У пациентов с декомпенсированным циррозом обострение гепатита протекает особенно серьезно, иногда с летальным исходом.

Сопутствующая инфекция вирусом гепатита С или D

Данные относительно эффективности тенофовира дидроксила фумарата у пациентов с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита С или D отсутствуют.

Сопутствующая инфекция ВИЧ-1 и вирусом гепатита В

В связи с риском развития резистентности ВИЧ у пациентов с сопутствующей инфекцией ВИЧ/ВГВ тенофовира дидроксила фумарат необходимо применять только как часть соответствующей антиретровирусной комбинированной схемы. Пациенты, у которых ранее были отмечены патологии печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту отложенных показателей функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и за ними необходимо наблюдать в соответствии со стандартной практикой. При ухудшении течения заболевания печени у таких пациентов, следует рассмотреть вопрос о необходимости перерыва в лечении или отмене лечения. Однако необходимо отметить, что повышение активности АЛТ может быть частью положительного противовирусного ответа в отношении ВГВ на терапию тенофовира дидроксила фумаратом, см. выше «Обострение желтуха».

Применение с некоторыми препаратами, действующими на вирус гепатита С

Показано, что совместное применение тенофовира дидроксила фумарата с препаратами лидинасвир/софосбувир, велпатасвир/софосбувир или велпатасвир/вокслапсвир/софосбувир повышает концентрацию тенофовира в плазме крови, особенно при сочетании со схемой лечения ВИЧ-инфекции, содержащей тенофовира дидроксила фумарат и бустер (ритонавир или комбинация). Безопасность тенофовира дидроксила фумарата в сочетании с препаратами лидинасвир/софосбувир, велпатасвир/софосбувир или велпатасвир/вокслапсвир/софосбувир и бустером (ритонавир или комбинация) не установлена. Необходимо анализировать потенциальный риск и преимущества, связанные с совместным назначением препаратов лидинасвир/софосбувир, велпатасвир/софосбувир или велпатасвир/вокслапсвир/софосбувир и тенофовира дидроксила фумарата в сочетании с бустерными ингибитором протеазы ВИЧ (например, атазанавиром или дарунавиром), особенно для пациентов с повышенным риском нарушения функции почек. Пациенты, получающие препараты лидинасвир/софосбувир, велпатасвир/софосбувир или велпатасвир/вокслапсвир/софосбувир одновременно с тенофовира дидроксила фумаратом и бустерными ингибитором протеазы ВИЧ, должны находиться под наблюдением для выявления нежелательных реакций, связанных с тенофовира дидроксила фумаратом. Масса тела и лабораторные метаболизма

Во время антиретровирусной терапии возможно увеличение массы тела и повышение уровней липидов и глюкозы в плазме крови. Эти изменения частично могут быть обусловлены контролем заболевания и стилем жизни. Что касается липидов, в некоторых случаях повышение их уровня свидетельствует об эффективности лечения; а в другие время как убедительных доказательствах, связанных с увеличением массы тела с какой-либо конкретной схемой лечения нет. Контроль уровня липидов и глюкозы крови проводится в соответствии с общепринятыми протоколами лечения ВИЧ-инфекции. Расстройства липидного обмена следует контролировать принятыми в клинической практике методами.

Митохондриальные нарушения после внутритробного воздействия

Нуклеозидные и нуклеотидные аналоги могут в различной степени влиять на функцию митохондрий. Особенно выраженные эффекты вызывает стадион, диданозин и зидовудин. Сообщалось о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-инфицированных детей первого года жизни, подвергшихся внутритробному (или) постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов, в основном при схемах лечения с применением зидовудина. Среди основных зарегистрированных нежелательных реакций отмечаются гепатологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипидемия). Эти изменения часто имели преходящий характер. В редких случаях были зарегистрированы поздние неврологические нарушения (спиретония, судороги, позднейшее нарушение). В настоящее время неизвестно, являются ли неврологические нарушения преходящими или постоянными. Возможность таких нарушений невыясненной этиологии, особенно неврологических нарушений, следует учитывать при наблюдении за детьми, подвергшимися внутритробному воздействию нуклеотидных или нуклеозидных аналогов. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации, согласно которым ВИЧ-положительным беременным женщинам необходимо проведение антиретровирусной терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановленной иммунности

В начале антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может возникнуть воспалительная реакция на возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций и привести к тяжелым клиническим состояниям или усилению выраженности симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель после начала лечения. Примерами могут служить цитомегаловирусный ретибит, генерализованные или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная (*Pneumocystis jirovecii*) пневмония. Следует отслеживать любые симптомы восстановления, и в случае необходимости, своевременно назначать лечение. Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), сопровождавших реактивацию иммунитета; однако данные о времени начала таких явлений весьма разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

Остеонекроз

Хотя этиология остеонекроза считается многофакторной (включая использование глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, наличие тяжелой иммуносупрессии, более высокой индекс массы тела), случаи остеонекроза регистрируются особенно часто у пациентов с прогрессирующей 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 затруднения в движении.

Пациенты пожилого возраста

Тенофовира дидроксила фумарат не был исследован у пациентов старше 65 лет. Пациенты старшего возраста имеют большую вероятность ухудшения функции почек, поэтому необходимо соблюдать осторожность при лечении тенофовира дидроксила фумаратом пациентов пожилого возраста.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось специальных исследований по изучению влияния тенофовира на способность управлять автотранспортом и использовать механизмы. Пациентов следует информировать о наличии сообщений о головокружении при лечении тенофовира. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 300 мг

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной ламинацией.

По 30, 60, 100, 500, 1000 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в банку полимерную с крышкой матовидной с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют водой медицинкой.

По 3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. Пачка помещает в транспортную тару.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. Пачка помещают в транспортную тару.

Условия хранения в оригинальной заводской упаковке производителя при температуре ниже 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Отсутствие оттока из аптек

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: Россия, 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Краснозвездная, д. 23, офис 3.

Адрес производственной площадки: Россия, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

ООО «Фармасинтез-Томск»

Адрес производственной площадки: г. Томск, 7-ой км Великинского тракта, д. 2

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей «Фармасинтез»

Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: www.pharmasintez.com