

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.06.2016 № 520
Ресстраційне посвідчення
№ UA/15263/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

dd. 02. 2019 № *464*

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТЕНОФОВІРУ ДИЗОПРОКСИЛУ ФУМАРАТ
(TENOFOSFIR DISOPROXIL FUMARATE)

Склад:

діюча речовина: tenofovir disoproxil fumarate;

1 таблетка містить 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату, що еквівалентно 245 мг тенофовіру дизопроксилу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; крохмаль прежелатинізований; магнію стеарат; барвник Opadry II Light Blue (Y-30-10671-A) (склад: гіпромелоза; індигокармін (E 132); лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); триацетин).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блакитного кольору, мигдалеподібної форми, з гравіруванням «Н» з одного боку і «123» — з іншого.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування. Нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази.

Код АТХ. J05A F07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти. Тенофовіру дизопроксилу фумарат – це фумаратна сіль пропрепарату тенофовіру дизопроксилу. Тенофовіру дизопроксил всмоктується та перетворюється на активну речовину тенофовір, що є аналогом нуклеозид монофосфату (нуклеотид). Потім тенофовір перетворюється на активний метаболіт, тенофовіру дифосфат, що є обов'язковим закінченням ланцюжка, за допомогою конструктивно експресованих клітинних ферментів. Тенофовіру дифосфат має внутрішньоклітинний період напіввиведення 10 годин в активованому стані та 50 годин в стані спокою в мононуклеарних клітинах периферійної крові (peripheral blood mononuclear cells – PBMCs). Тенофовіру дифосфат інгібує ВІЛ-1 зворотну транскриптазу та НВВ полімераза шляхом конкуренції прямого зв'язування з природним субстратом деоксирибонуклеотиду та обривом ДНК-ланцюжка після приєднання до ДНК. Тенофовіру дифосфат є слабким інгібітором клітинних полімераз α , β та γ . В аналізах *in vitro* тенофовір за концентрацій до 300 мкмоль/л також не показав вплив на синтез мітохондріальної ДНК або утворення молочної кислоти.

Дані, що стосуються вірусу ВІЛ.

ВІЛ антивірусна активність in vitro. Концентрація тенофовіру, що необхідна для 50 % інгібування (EC₅₀) лабораторного штаму дикого типу ВІЛ-1_{ШВ}, становить 1-6 мкмоль/л в лініях лімфоїдних клітин та 1,1 мкмоль/л проти основного ВІЛ-1 підтипу В ізолятів в РВМС. Тенофовір також є активним проти ВІЛ-1 підтипів А, С, D, E, F, G та О та проти ВІЛ_{Вал} в основних моноцит/макрофаг клітинах. Тенофовір проявляє активність *in vitro* проти ВІЛ-2 з EC₅₀ в 4,9 мкмоль/л в клітинах МТ-4.

Резистентність. Штами ВІЛ-1 зі зменшеною сприйнятливістю до тенофовіру та мутація К65R в зворотній транскриптазі були відібрані *in vitro* та у деяких пацієнтів (див. «Результати клінічних досліджень»). Слід уникати застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам, яких вже лікували антиретровірусними препаратами, зі штамми, що мають мутацію К65R (див. розділ «Особливості застосування»). Крім того, дія тенофовіру на заміщення К70Е у ВІЛ-1 зворотній транскриптазі призводить до низького рівня зниженої чутливості до тенофовіру.

В клінічних дослідженнях у пацієнтів, які вже лікувалися, оцінювали анти-ВІЛ активність тенофовіру дизопроксилу (фумарату) в дозі 245 мг проти штамів ВІЛ-1 з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів. Отримані результати вказують на те, що пацієнти, у яких ВІЛ пройшов 3 або більше мутацій, пов'язаних з тимідин-аналогом (thymidine-analogue associated mutations – TAMs), що включали або М41L, або L210W мутацію зворотної транскриптази, показували зменшену реакцію на лікування за допомогою тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату) в дозі 245 мг.

Дані, що стосуються вірусу гепатиту В (HBV).

Противірусна активність відносно HBV in vitro: антивірусна активність *in vitro* тенофовіру проти HBV оцінювалась в клітинній лінії HepG 2 2.2.15. Величини EC₅₀ для тенофовіру були у межах від 0,14 до 1,5 мкмоль/л, з величинами CC₅₀ (50 % концентрація цитотоксичності) > 100 мкмоль/л.

Резистентність. Не було ідентифіковано ніяких мутацій HBV, пов'язаних з резистентністю до тенофовіру дизопроксилу фумарату. У клітинних аналізах штамів HBV, які зумовлюють мутації rtV173L, rtL180M і rtM204I/V і пов'язані з резистентністю до ламівудину та телбівудину, показали чутливість до тенофовіру, яка змінювалась кратно 0,7-3,4 у порівнянні з чутливістю «дикого» вірусу. Штами HBV, які зумовлюють мутації rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V і rtM250V, пов'язані з резистентністю до ентекавіру, показали чутливість до тенофовіру, яка змінювалась кратно 0,6-6,9 у порівнянні з чутливістю «дикого» вірусу. Штами HBV, які зумовлюють мутації, пов'язані з резистентністю до адефовіру rtA181V і rtN236T, показали чутливість до тенофовіру, яка змінювалась кратно 2,9-10 у порівнянні з чутливістю «дикого» вірусу. Віруси, що мають мутацію rtA181T, залишались чутливими до тенофовіру з величинами EC₅₀ кратними 1,5 у порівнянні з чутливістю «дикого» вірусу.

Ефективність тенофовіру дизопроксилу при компенсації і декомпенсації захворювання продемонстровано на вірусологічних, біохімічних і серологічних реакціях у дорослих пацієнтів з HBeAg-позитивним та HBeAg-негативним хронічним гепатитом В. До пацієнтів, які отримували лікування, увійшли ті, які не проходили попереднього лікування, пацієнти, які проходили лікування ламівудином, адефовіром, дипівоксилом, а також пацієнти з вихідними мутаціями резистентності до ламівудину і/або адефовіру дипівоксилу. Ефективність також було продемонстровано на основі гістологічних реакцій у компенсованих пацієнтів.

Фармакокінетика.

Тенофовіру дизопроксилу фумарат – це розчинний у воді ефір пропрепарату, який швидко перетворюється *in vivo* на тенофовір та формальдегід.

Тенофовір перетворюється внутрішньоклітинно на тенофовіру монофосфат та на активний компонент — тенофовіру дифосфат.

Всмоктування. Після перорального введення ВІЛ-інфікованим пацієнтам тенофовіру дизопроксилу фумарат швидко всмоктується та перетворюється на тенофовір. Введення

численних доз тенофовіру дизопроксилу фумарату з їжею ВІЛ-інфікованим пацієнтам призводило до середніх (коефіцієнт варіації, % [CV, %]) значень для тенофовіру C_{max} , AUC_0 та C_{min} 326 (36,6 %) нг/мл, 3 324 (41,2 %) нг·год/мл та 64,4 (39,4 %) нг/мл відповідно. Максимальні концентрації тенофовіру спостерігаються в сироватці крові в межах 1 години після введення натще та в межах 2 годин, якщо його приймати з їжею. При пероральному введенні тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам натще пероральна біодоступність становила приблизно 25 %. Введення тенофовіру дизопроксилу фумарату з багатою на жири їжею підвищувало пероральну біодоступність, при цьому значення AUC тенофовіру збільшувалося приблизно на 40 %, а C_{max} – приблизно на 14 %. Після першої дози тенофовіру дизопроксилу фумарату, отриманої після багатої на жири їжі, медіанне значення C_{max} в сироватці було в діапазоні значень від 213 до 375 нг/мл. Проте введення тенофовіру дизопроксилу фумарату з легкою їжею не мало істотного впливу на фармакокінетику тенофовіру.

Розподіл. Після внутрішньовенного введення сталий об'єм розподілу тенофовіру становив приблизно 800 мл/кг. Після перорального введення тенофовіру дизопроксилу фумарату тенофовір розподіляється до багатьох тканин, при цьому найбільші концентрації спостерігаються в нирках, печінці та у вмісті кишечника (доклінічні дослідження). Зв'язування *in vitro* тенофовіру з білком плазми або сироватки крові становило менше 0,7 та 7,2 % відповідно, в діапазоні концентрацій тенофовіру від 0,01 до 25 мкг/мл.

Біотрансформація. Дослідження *in vitro* показали, що ані тенофовіру дизопроксилу фумарат, ані тенофовір не є субстратами ферментів CYP450. Більш того, при концентраціях значно вищих (приблизно у 300 разів), ніж ті, що спостерігаються *in vivo*, тенофовір не інгібував метаболізм препарату *in vitro*, що опосередковувався будь-якими основними ізоформами CYP450 людини, що беруть участь в біотрансформації препарату (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, або CYP1A1/2). Тенофовіру дизопроксилу фумарат при концентрації в 100 мкмоль/л не справляв впливу на будь-які ізоформи CYP450, за винятком CYP1A1/2, де спостерігалось незначне (6 %), але статистично значуще зменшення метаболізму субстрату CYP1A1/2. На основі цих даних малоімовірно, щоб за участю тенофовіру дизопроксилу фумарату та лікарських препаратів, що метаболізуються CYP450 мали місце клінічно значущі взаємодії.

Виведення. Тенофовір головним чином виводиться нирками як шляхом фільтрації, так і активною тубулярною транспортною системою, при цьому після внутрішньовенного введення приблизно 70–80 % дози виводиться в незміненому вигляді із сечею. Загальний кліренс було оцінено приблизно в 230 мл/год/кг (приблизно 300 мл/хв). Нирковий кліренс було оцінено приблизно в 160 мл/год/кг (близько 210 мл/хв), що перевищує швидкість гломерулярної фільтрації. Це вказує на те, що тубулярна секреція є важливою частиною виведення тенофовіру. Після перорального введення остаточний період напіввиведення тенофовіру становить від 12 до 18 годин.

Дослідженнями було встановлено, що шляхом активної тубулярної секреції тенофовіру є вхідний тік до проксимальної канальцевої клітини за допомогою транспортерів органічного іону людини (hOAT) 1 та 3 і вихідний тік до сечі за допомогою резистентного до багатьох препаратів білка 4 (multidrug resistant protein 4 – MRP 4).

Лінійність-нелінійність. Показники фармакокінетики тенофовіру не залежали від дози тенофовіру дизопроксилу фумарату в діапазоні від 75 до 600 мг та не зазнавали впливу повторного введення при будь-якому рівні дози.

Вік. Фармакокінетичні дослідження за участю пацієнтів літнього віку (понад 65 років) не проводилися.

Стать. Обмежені дані з фармакокінетики тенофовіру у жінок вказують на те, що фактор статі не має значного впливу.

Етнічна належність. Фармакокінетика у різних етнічних групах спеціально не досліджувалася.

Застосування дітям та підліткам.

ВІЛ-1. Стаціонарні фармакокінетичні показники тенофовіру оцінювались у 8 ВІЛ-

інфікованих пацієнтів-підлітків віком від 12 до 18 років з масою тіла ≥ 35 кг. Середній показник (\pm СВ) C_{\max} становив $0,38 \pm 0,13$ мкг/мл, AUC_{τ} — $3,39 \pm 1,22$ мкг·год/мл. Експозиція тенофовіру, яку було досягнуто у пацієнтів підліткового віку, що отримували щоденно 245 мг тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату), була подібною до експозиції, що досягалася у дорослих пацієнтів, які отримували щоденно 245 мг тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату).

Хронічний гепатит В. Вплив тенофовіру в стабільному стані на HBV-інфікованих пацієнтів (віком від 12 до < 18 років), які отримували одну пероральну дозу тенофовіру дизопроксилу 245 мг (у вигляді фумарату), був подібний до впливів, яких було досягнуто у дорослих у разі отримання однієї пероральної дози тенофовіру дизопроксилу 245 мг (у вигляді фумарату)

У дітей віком від 12 років та у дітей з порушенням функції нирок фармакологічні дослідження не проводилися.

Ниркові порушення. Параметри фармакокінетики тенофовіру визначалися після введення одноразової дози 245 мг тенофовіру дизопроксилу 40 неінфікованим ВІЛ та HBV пацієнтам з нирковими порушеннями різного ступеня, що визначалися відповідно до вихідного значення кліренсу креатиніну (нормальна функція нирок, якщо $CrCl > 80$ мл/хв; невеликі порушення – при $CrCl 50-79$ мл/хв; помірні – при $CrCl 30-49$ мл/хв та тяжкі – при $CrCl 10-29$ мл/хв). Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок середня експозиція (% CV) до тенофовіру збільшилася з 2 185 (12 %) нг·год/мл в осіб з $CrCl > 80$ мл/хв до відповідно 3 064 (30 %) нг·год/мл, 6 009 (42 %) нг·год/мл та 15 985 (45 %) нг·год/мл у пацієнтів з незначними, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок. Очікується, що збільшення інтервалу між введенням препарату призведе до більш високих пікових концентрацій в плазмі крові та менших рівнів C_{\min} у пацієнтів з нирковими порушеннями порівняно з пацієнтами, що мають нормальну функцію нирок. Клінічне значення цього невідоме.

У пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок ($CrCl < 10$ мл/хв), які потребували гемодіалізу, концентрації тенофовіру між діалізами значно збільшувалися протягом 48 годин, досягаючи середнього значення C_{\max} 1 032 нг/мл та середнього значення AUC_{0-48h} 42 857 нг·год/мл.

Рекомендовано, щоб інтервал між введеннями тенофовіру дизопроксилу фумарату в дозі 245 мг був змінений у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв і у пацієнтів, які вже мають ESRD та потребують діалізу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика тенофовіру у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та у пацієнтів з ESRD, контролювання стану яких здійснюється шляхом перитонеального або іншими формами діалізу, не досліджувалася.

Фармакокінетика тенофовіру у педіатричних пацієнтів з нирковою недостатністю не вивчалась. Немає даних щодо рекомендацій з дозування (див. «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Печінкові порушення. Одноразова доза тенофовіру дизопроксилу 245 мг вводилася неінфікованим ВІЛ та HBV пацієнтам з різними ступенями печінкових порушень, що визначалися відповідно до класифікації Child-Pugh-Turcotte (CPT). Параметри фармакокінетики тенофовіру істотно не змінювалися у пацієнтів з порушеннями печінки, що вказувало на те, що потреби у коригуванні дози немає. Середні (% CV) значення C_{\max} та $AUC_{0-\infty}$ тенофовіру становили 223 (34,8 %) нг/мл та 2 050 (50,8 %) нг·год/мл відповідно у осіб без печінкових порушень, 289 (46,0 %) нг/мл та 2 310 (43,5 %) нг·год/мл у осіб з помірними порушеннями функції печінки та 305 (24,8 %) нг/мл та 2 740 (44,0 %) нг·год/мл у осіб з тяжкими печінковими порушеннями.

Внутрішньоклітинна фармакокінетика. У мононуклеарних клітинах периферійної крові людини, що не відтворюються, період напіввиведення тенофовіру дифосфату становить приблизно 50 годин, тоді як цей показник у стимульованих фітогемоглоїтиніном РВМС становив приблизно 10 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекція ВІЛ-1

Таблетки препарату Тенофовіру дизопроксилу фумарат призначають для лікування ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами.

Таблетки препарату Тенофовіру дизопроксилу фумарат призначають для лікування ВІЛ-1-інфікованих підлітків з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) або токсичністю, що виключають застосування лікарських засобів першої лінії пацієнтам у віці від 12 до < 18 років.

Вибір препарату Тенофовіру дизопроксилу фумарат для лікування ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, які проходили лікування антиретровірусними препаратами, повинен ґрунтуватися на індивідуальній історії проведення тестування резистентності / або історії лікування пацієнтів.

Гепатит В

Препарат Тенофовіру дизопроксилу фумарат призначений для лікування хронічного гепатиту В у дорослих із:

- скомпенсованим захворюванням печінки, з ознаками активної реплікації вірусу, постійним підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) в сироватці крові та гістологічним проявом активного запалення та (або) фіброзу (див. розділ «Фармакодинаміка»).
- підтвердженням ламівудинорезистентного гепатиту В (див. розділи «Побічні реакції» і «Фармакодинаміка»).
- декомпенсованим захворюванням печінки (див. розділи «Побічні реакції», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Препарат Тенофовіру дизопроксилу фумарат призначений для лікування хронічного гепатиту В у підлітків віком від 12 до < 18 років з:

- компенсованим захворюванням печінки, ознаками активного захворювання імунної системи, тобто активної реплікації вірусу, постійним підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) в сироватці крові та гістологічним проявом активного запалення та/або фіброзу (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»).

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин.

Дитячий вік до 12 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проведено тільки у дорослих.

Беручи до уваги, результати експериментів *in vitro* та відомий шлях виведення тенофовіру, можна зробити висновок, що ймовірність взаємодій, що опосередковуються CYP450, за участю тенофовіру та інших лікарських засобів низька.

Не рекомендується одночасне застосування. Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід застосовувати з іншими лікарськими засобами, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат або тенофовіру алафенамід.

Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід застосовувати одночасно з адефовіру дипівоксилем.

Диданозин. Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування» та таблицю 1).

Лікарські препарати, що виводяться нирками. Оскільки тенофовір головним чином виводиться нирками, одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з лікарськими препаратами, що зменшують ниркову фільтрацію або конкурують за активну каналіцеву секрецію шляхом транспортних білків hOAT 1, hOAT 3 або MRP 4 (наприклад з цидофовіром), може підвищувати концентрацію тенофовіру в сироватці крові та (або)

лікарських препаратів, що застосовуються одночасно.

Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату слід уникати з одночасним або недавнім застосуванням нефротоксичних лікарських засобів. Це, наприклад, аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір та інтерлейкін-2 (див. розділ «Особливості застосування»).

Враховуючи, що такролім може впливати на функцію нирок, рекомендується особливий нагляд, якщо він застосовується з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Інші взаємодії. Взаємодії між тенофовіру дизопроксилу фумаратом та іншими медичними препаратами, інгібіторами протеази та антиретровірусними засобами, що не є інгібіторами протеази, подано нижче в таблиці 1 (збільшення позначено «↑», зменшення – «↓», відсутність змін – «↔»), двічі на добу – «b.i.d.» та один раз на добу – «q.d.»).

Таблиця 1

Взаємодії між тенофовіру дизопроксилу фумаратом та іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в мг)	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг
ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ		
Антиретровірусні		
Інгібітори протеази		
Атазанавір/ритонавір (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Атазанавір: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Тенофовір: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція до тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід уважно спостерігати за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).
Лопінавір/ритонавір (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Лопінавір/ритонавір. Немає істотного впливу на параметри ФК лопінавіру/ритонавіру. Тенофовір: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція до тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід уважно спостерігати за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).
Дарунавір/ритонавір (300 /100 b.i.d./300 q.d.)	Дарунавір. Немає істотного впливу на параметри ФК дарунавіру/ритонавіру. Тенофовір: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція до тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід уважно спостерігати за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (nucleoside reverse transcriptase inhibitors – NRTIs)		

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в мг)	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксику фумаратом 300 мг
Диданозин	<p>Одночасне введення тенофовіру дизопроксику фумарату та диданозину призводить до 40-60 % підвищення системної експозиції до диданозину, що може збільшувати ризик пов'язаних з диданозином несприятливих явищ. Повідомлялося про нечасті, іноді летальні, випадки панкреатиту та лактоацидозу. Одночасне введення тенофовіру дизопроксику фумарату та диданозину в дозі 400 мг на добу було пов'язане зі значним зменшенням кількості клітин CD4, можливо у зв'язку з міжклітинною взаємодією, що підвищує фосфорильований (тобто активний) диданозин. Зменшене дозування в 250 мг диданозину, що вводиться разом з тенофовіру дизопроксику фумаратом, було пов'язане з повідомленнями про високу частоту вірусологічно невдалого лікування при кількох досліджених комбінаціях для лікування ВІЛ-1-інфекції.</p>	<p>Одночасне введення тенофовіру дизопроксику фумарату та диданозину не рекомендується. (див. розділ «Особливості застосування»).</p>
Адефовіру дипівоксил	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Тенофовіру дизопроксику фумарат не слід вводити одночасно з адефовіру дипівоксилем (див. розділ «Особливості застосування»).</p>
Ентекавір	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>Не було клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій, якщо тенофовіру дизопроксику фумарат вводився одночасно з ентекавіром.</p>
Антивірусні препарати при гепатиті типу С		

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в мг)	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксику фумаратом 300 мг
Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) + Атазанавір/ритонавір (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Емтрицитабін/теніфовіру дизопроксику фумарат (200 мг/ 300 мг q.d.) ¹	<p>Ледіпасвір: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Атазанавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ритонавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовір: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксику фумарату, ледіпасвіру/софосбувіру та атазанавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксику фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпечність тенофовіру дизопроксику фумарату при застосуванні з ледіпасвіром/софосбувіром та фармакокінетичним інтенсифікатором (наприклад, ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено.</p> <p>Ця комбінація повинна використовуватися з урахуванням частого спостереження за функцією нирок, якщо інші альтернативи недоступні (див. розділ «Особливості застосування»).</p>
Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) + Дарунавір/ритонавір (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Емтрицитабін/теніфовіру дизопроксику фумарат (200 мг/ 300 мг q.d.) ¹	<p>Ледіпасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Софосбувір: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Дарунавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ритонавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовір: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксику фумарату, ледіпасвіру/софосбувіру та дарунавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксику фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпечність тенофовіру дизопроксику фумарату при застосуванні з ледіпасвіром/софосбувіром та фармакокінетичним інтенсифікатором (наприклад, ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено.</p> <p>Ця комбінація повинна використовуватися з урахуванням частого спостереження за функцією нирок, якщо інші альтернативи недоступні (див. розділ «Особливості застосування»).</p>

9

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в мг)	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг
Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) + Ефавіренз/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)	<p>Ледіпасвір: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ефавіренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовір: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи порушення нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).
Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) + Емтрицитабін/рилпівірін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/25 мг/300 мг q.d.)	<p>Ледіпасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Рилпівірін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Тенофовір: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи порушення нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в мг)	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилилу фумаратом 300 мг
Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) + Долутегравір (50 мг q.d.) + Емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ледіпасвір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Долутегравір AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115%	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилилу фумаратом, включаючи порушення нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) + Атазанавір/ритонавір (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Велпатасвір: AUC: ↑ 142% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 301% Атазанавір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39% Ритонавір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29% Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 39%	Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксилилу фумарату, софосбувіру/велпатасвіру та атазанавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилилу фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпечність тенофовіру дизопроксилилу фумарату при застосуванні з софосбувіром/велпатасвіром та фармакокінетичним інтенсифікатором (наприклад, ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено. Ця комбінація повинна використовуватися з урахуванням частого спостереження за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в мг)	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) + Дарунавір/ритонавір (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↓28% C _{max} : ↓38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвір: AUC: ↔ C _{max} : ↓24% C _{min} : ↔ Дарунавір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ритонавір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовір: AUC: ↑39% C _{max} : ↑55% C _{min} : ↑52%	<p>Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, дарунавіру/велпатасвіру та дарунавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з софосбувіром/велпатасвіром та фармакокінетичним інтенсифікатором (наприклад, ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено.</p> <p>Ця комбінація повинна використовуватися з урахуванням частого спостереження за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).</p>
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) + Лопинавір/ритонавір (800 мг/200 мг q.d.) + Емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↓29% C _{max} : ↓41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвір: AUC: ↔ C _{max} : ↓30% C _{min} : ↑63% Лопинавір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ритонавір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовір: AUC: ↔ C _{max} : ↑42% C _{min} : ↔	<p>Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, софосбувіру/велпатасвіру та лопинавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з софосбувіром/велпатасвіром та фармакокінетичним інтенсифікатором (наприклад, ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено.</p> <p>Ця комбінація повинна використовуватися з урахуванням частого спостереження за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).</p>

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в мг)	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилилу фумаратом 300 мг
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) + Ралтегравір (400 мг b.i.d.) + Емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ралтегравір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% Емтрицитабін: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилилу фумаратом, включаючи порушення нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) + Ефавіренз/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилилу фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвір: AUC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57% Ефавіренз: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 121%	Очікується, що одночасне застосування софосбувіру/велпатасвіру ефавірензу знизить концентрацію в плазмі велпатасвіру. Не рекомендується супровідне введення софосбувіру/велпатасвіру як частини схем лікування, що містять ефавіренз.

8

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в мг)	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксила фумаратом 300 мг
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) + Емтрицитабін/рипивірін/тенофовіру дизопроксила фумарат (200 мг/25 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Рипивірін: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксила фумаратом, включаючи порушення нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг/100 мг/100 мг+100 мг q.d.) + Дарунавір (800 мг q.d.) + Ритонавір (100 мг q.d.) + Емтрицитабін/тенофовіру дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : N/A GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C _{max} : ↑ 72% C _{min} : ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 60% C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного прийому тенофовіру дизопроксила фумарату, софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру і дарунавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксила фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпечність тенофовіру дизопроксила фумарату при застосуванні з софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром та фармакокінетичним інтенсифікатором (наприклад, ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено. Ця комбінація повинна використовуватися з урахуванням частого спостереження за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в мг)	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C _{max} , C _{min}	Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг
Софосбувір (400 мг q.d.) + Ефавіренз/емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Ефавіренз: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовір: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Коригування дози не вимагається.

¹ Дані, отримані при одночасному дозуванні з ледіпасвіром/софосбувіром. Послідовне введення (через 12 годин) дало подібні результати.

² Переважаючий циркулюючий метаболіт софосбувіру.

Дослідження, проведені з іншими лікарськими засобами. Не спостерігалось клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій, якщо тенофовіру дизопроксилу фумарат вводився одночасно з емтрицитабіном, ламівудином, індинавіром, ефавіренцом, нельфінавіром, саквінавіром (підсилений ритонавір), метадоном, рибавірином, рифампіцином, такролімом та гормональним контрацептивом норгестиматом/етинілестрадіолом.

Тенофовіру дизопроксилу фумарат потрібно приймати з їжею, оскільки їжа підвищує біологічну доступність тенофовіру (див. розділ «Фармакокінетика»).

Особливості застосування.

Загальні

Перед тим як розпочинати терапію тенофовіру дизопроксилу фумаратом, аналіз на антитіло до ВІЛ слід запропонувати всім НВВ-інфікованим пацієнтам (див. нижче розділи «Супутнє інфікування ВІЛ-1 та гепатитом В»).

ВІЛ-1: оскільки не доведено, що ефективне пригнічення вірусу антиретровірусним лікуванням препаратом Тенофовіру дизопроксилу фумарат істотно знижує ризик передачі інфекції статевим шляхом, залишковий ризик не може бути виключений. Заходів щодо запобігання передачі потрібно вжити відповідно до національних рекомендацій.

Хронічний гепатит В: пацієнти мають бути поінформовані про відсутність доказів того, що тенофовіру дизопроксилу фумарат запобігає ризику передачі іншим особам шляхом статевого контакту або потрапляння у кров. Слід продовжувати вживати відповідних запобіжних заходів.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами.

- Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід застосовувати з іншими лікарськими засобами, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат або тенофовіру алафемід.
- Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід застосовувати одночасно з адефовіру дипівоксиллом.
- Не рекомендується одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину. Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та

9

диданозину призводить до 40-60 % підвищення системної експозиції до диданозину, що збільшує ризик пов'язаних з диданозином несприятливих явищ. Повідомлялося про нечасті, іноді летальні, випадки панкреатиту та лактоацидозу. Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину в дозі 400 мг на добу було пов'язане зі значним зменшенням кількості клітин CD4, можливо через міжклітинну взаємодію, що підвищує фосфорильований (тобто активний) диданозин. Зменшене дозування 250 мг диданозину, що вводиться разом з терапією тенофовіру дизопроксилу фумаратом, було пов'язане з повідомленнями про високу частоту вірусологічно невдалого лікування при кількох досліджених комбінаціях для лікування ВІЛ-1 інфекції.

Потрійна терапія з нуклеозидами/нуклеотидами. Надходили повідомлення про високу частоту вірусологічно невдалого лікування та появу резистентності на ранній стадії у ВІЛ-пацієнтів, якщо тенофовіру дизопроксилу фумарат поєднувався з ламівудином та абакавіром, а також з ламівудином та диданозином частотою введення 1 раз на добу.

Вплив на нирки та кістки у дорослих

Вплив на функцію нирок. Тенофовір головним чином виводиться нирками. Надходили повідомлення про ниркову недостатність, ниркові порушення, підвищений рівень креатиніну, гіпофосфатемію та проксимальну тубулопатію (включаючи синдром Фанконі) при застосуванні тенофовіру дизопроксилу фумарату в клінічній практиці (див. розділ «Побічні реакції»).

Контроль функції нирок. Рекомендується проведення розрахунку кліренсу креатиніну в усіх пацієнтів до початку лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом та перевірка функції нирок (кліренс креатиніну та рівень фосфату в сироватці) через 2 — 4 тижні лікування, через 3 місяці лікування, а потім кожні 3 — 6 місяців у пацієнтів, які не мають факторів ризику розвитку ниркових порушень. У пацієнтів з підвищеним ризиком порушення ниркової функції необхідно проводити більш часті перевірки функції нирок.

Лікування захворювань нирок. Якщо рівень фосфату у сироватці крові $< 1,5$ мг/дл (0,48 ммоль/л) або кліренс креатиніну зменшений до < 50 мл/хв, у будь-якого пацієнта, який отримує тенофовіру дизопроксилу фумарат, слід провести повторну оцінку функції нирок протягом 1 тижня, включаючи визначення рівня глюкози в крові, калію в крові та концентрації глюкози в сечі (див. розділ «Побічні реакції», проксимальна тубулопатія). Потрібно також розглянути необхідність відміни лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом для пацієнтів зі зменшенням кліренсу креатиніну до < 50 мл/хв або зменшенням рівня фосфату в сироватці крові до $< 1,0$ мг/дл (0,32 ммоль/л). Переривання лікування Тенофовіру дизопроксилу фумаратом також слід розглядати в разі прогресуючого зниження функції нирок, якщо не було виявлено жодної іншої причини.

Одночасне застосування і ризик ниркової токсичності. Слід уникати застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з одночасним або нещодавнім застосуванням нефротоксичних лікарських засобів (наприклад аміноглікозидів, амфотерицину В, фоскарнету, ганцикловіру, пентамідину, ванкоміцину, цидофовіру та інтерлейкіну-2). Якщо одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та нефротоксичних засобів уникнути неможливо, слід щотижня перевіряти функцію нирок.

Випадки гострої ниркової недостатності після початку прийому високих доз нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або декількох НПЗП були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат, і у пацієнтів з факторами ризику порушення функції нирок. У разі супутнього прийому Тенофовіру дизопроксилу фумарату з НПЗП ниркову функцію необхідно контролювати належним чином.

Більш високий ризик ниркової недостатності був зареєстрований у пацієнтів, які отримують тенофовіру дизопроксилу фумарат в поєднанні з ритонавіром або інгібітором протеази, форсованої кобцистатом. Потрібно проводити ретельний моніторинг функції нирок у цих пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У пацієнтів з факторами ризику порушення функції нирок супутній прийом тенофовіру дизопроксилу фумарату з інгібітором форсованої протеази слід

ретельно оцінювати.

Не було проведено клінічних оцінок тенофовіру дизопроксилу фумарату у пацієнтів, які отримують лікарські засоби, що виводяться тим самим шляхом – нирками, включаючи транспортні білки транспортерів органічних іонів людини (human organic anion transporter – hOAT) 1 та 3 або MRP 4 (наприклад цидофовір — відомий нефротоксичний лікарський засіб). Ці ниркові транспортні білки можуть бути причиною тубулярної секреції та частково ниркового виведення тенофовіру і цидофовіру. Тому фармакокінетика лікарських засобів, які виводяться тим самим нирковим шляхом, включаючи транспортні білки hOAT 1 та 3 або MRP 4, може змінюватися у разі одночасного введення. Якщо тільки немає нагальної необхідності, одночасне застосування лікарських засобів, що виводяться однаково нирковим шляхом, не рекомендується. Якщо такого застосування уникнути неможливо, слід щотижнево перевіряти функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції нирок. Ниркова безпека при прийомі тенофовіру дизопроксилу фумарату вивчалась в дуже обмеженій мірі у дорослих пацієнтів з порушеною функцією нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв).

Дорослі пацієнти з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв, включаючи пацієнтів на гемодіалізі.

Є обмежені дані про безпеку застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам з порушенням функції нирок. Тому тенофовіру дизопроксилу фумарат слід призначати тільки в тому випадку, коли потенційна користь від лікування переважає потенційні ризики. Пацієнтам з гострою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтам, які потребують гемодіалізу, застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату не рекомендується. Якщо немає альтернативи лікування, потрібно відкоригувати інтервал дозування і проводити ретельний моніторинг ниркової функції (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Вплив на кістки. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів під час 144-тижневого контрольованого клінічного дослідження, в якому порівнювали дію тенофовіру дизопроксилу фумарату із ставудином у комбінації з ламівудином та ефавіренцом у пацієнтів, які раніше не приймали антиретровірусні препарати, в обох експериментальних групах спостерігали невелике зменшення мінеральної щільності кістки стегна та хребта. За 144 тижні зменшення мінеральної щільності кістки (МЩК) хребта та зміни біомаркерів кістки були значно більшими в групі, яка отримувала тенофовіру дизопроксилу фумарат. Зменшення мінеральної щільності кісток стегна були значно більшими в цій групі до 96 тижнів. Проте після 144 тижнів не спостерігали підвищеного ризику переломів або свідчень клінічно істотних відхилень від норми стану кісток.

В інших дослідженнях найбільш виражене зниження МЩК спостерігалось у пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат як частину схеми лікування, що містить посилений інгібітор протеази. Необхідно розглянути альтернативні схеми лікування для пацієнтів з остеопорозом, які мають високий ризик переломів.

Кісткові аномалії (що нечасто були однією з причин переломів) можуть бути пов'язані з проксимальною нирковою тубулопатією (див. розділ *Побічні реакції*). Якщо виникає підозра на кісткові аномалії, тоді слід отримати відповідні консультації.

Вплив на нирки та кістки в педіатричній популяції.

Існують невизначеності, пов'язані з довгостроковими ефектами кісткової і ниркової токсичності. Крім того, оборотність ниркової токсичності не може бути повністю встановлена. Тому рекомендується мультидисциплінарний підхід, щоб адекватно зважити на індивідуальній основі співвідношення користі/ризиків від лікування, прийняти рішення щодо проведення відповідного моніторингу під час лікування (в тому числі рішення припинення лікування), а також розглянути питання про необхідність застосування дієтичних добавок.

Моніторинг функції нирок

Функцію нирок (кліренс креатиніну сироватки і фосфату) слід оцінювати до початку

лікування, а також проводити моніторинг під час лікування, як і у дорослих (див. вище).

Лікування порушень функції нирок

Якщо рівень фосфату у сироватці підтверджується на рівні $< 3,0$ мг/дл (0,96 ммоль/л) у будь-якого педіатричного пацієнта, який отримує тенофовіру дизопроксилу фумарат, ниркову функцію слід перевіряти протягом одного тижня, включаючи вимірювання рівня глюкози в крові, рівня калію в крові і концентрації глюкози в сечі (див. розділ «Побічні реакції», проксимальна тубулопатія). При підозрі або виявленні аномалії нирок необхідно звернутися до нефролога, щоб розглянути можливість переривання лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Переривання лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом також слід розглядати у разі прогресування зниження ниркової функції, якщо не було виявлено жодної іншої причини.

Однчасне застосування і ризик розвитку ниркової токсичності

Дивіться вище рекомендації для дорослих.

Ниркова недостатність.

Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату не рекомендується дітям з нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), тому не слід призначати лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом таким педіатричним пацієнтам. Дітям, у яких розвивається ниркова недостатність при терапії тенофовіру дизопроксилу фумаратом, лікування слід припинити.

Вплив на кістки

Тенофовіру дизопроксилу фумарат може викликати зниження МЩК. Вплив змін МЩК, пов'язаних з прийомом тенофовіру дизопроксилу фумарату, на довгострокове здоров'я кістки і майбутній ризик переломів на даний час невідомі (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо виявлені або підозрюються аномалії кістки у дітей, потрібно звернутися за консультацією до ендокринолога і/або нефролога.

Хвороби печінки. Дані стосовно безпеки та ефективності для пацієнтів з пересаженою печінкою дуже обмежені.

Дані з безпеки та ефективності прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату для пацієнтів, інфікованих гепатитом В, з декомпенсованим захворюванням печінки та ступенем > 9 за класифікацією Child-Pugh-Turcotte (CPT), обмежені. Такі пацієнти мають більш високий ризик серйозних побічних реакцій з боку печінки та нирок. Тому в цій популяції пацієнтів гепатобіліарні та ниркові параметри потрібно контролювати більш уважно.

Загострення гепатиту.

Загострення під час лікування. Спонтанні загострення хронічного гепатиту типу В є відносно частими та характеризуються тимчасовим підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) в сироватці крові. Після початку антивірусного лікування у деяких пацієнтів рівень АЛТ в сироватці крові може підвищуватися (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів зі скомпенсованим захворюванням печінки ці підвищення рівня АЛТ в сироватці крові взагалі не супроводжуються підвищенням концентрації білірубіну в сироватці крові або печінковою декомпенсацією. Пацієнти з цирозом печінки мають підвищений ризик печінкової декомпенсації після загострення гепатиту, а отже, за ними слід уважно спостерігати під час лікування.

Загострення після припинення лікування. Також повідомлялося про гострий напад гепатиту у пацієнтів, які припинили лікування гепатиту В. Загострення після лікування звичайно пов'язані з підвищенням ДНК HBV, і більшість із них виявляються самообмеженими. Проте повідомлялося про тяжкі загострення, включаючи летальні випадки. Протягом 6 місяців після припинення лікування гепатиту В слід кожного місяця контролювати функціональне становище печінки за клінічними та лабораторними показниками. У разі необхідності можливо поновлення лікування гепатиту В. Для пацієнтів з розвиненим захворюванням печінки або цирозом припинення лікування не

рекомендується, оскільки загострення гепатиту після лікування може призводити до печінкової декомпенсації.

У пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки загострення гепатиту є особливо серйозними, а іноді летальними.

Супутнє інфікування гепатитом С або D. Дані стосовно ефективності тенофовіру для пацієнтів із супутнім інфікуванням вірусом гепатиту С або D відсутні.

Супутнє інфікування ВІЛ-1 та гепатитом В. У зв'язку з ризиком розвитку ВІЛ-резистентності пацієнтам із супутнім інфікуванням ВІЛ/НВІ тенофовіру дизопроксилу фумарат слід застосовувати тільки як частину відповідної антиретровірусної комбінованої схеми. Пацієнти, у яких раніше були порушення функції печінки, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищену частоту порушень функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ), і за ними слід спостерігати відповідно до стандартної практики. Якщо є докази погіршення перебігу хвороби печінки у таких пацієнтів, слід розглянути питання про необхідність перерви в лікуванні або відміни лікування. Проте слід відмітити, що підвищення рівня АЛТ може бути частиною кліренсу у хворих на вірусний гепатит В під час лікування тенофовіром (див. вище «Загострення гепатиту»).

Введення з певними антивірусними препаратами при гепатиті вірусу С. При застосуванні тенофовіру дизопроксилу фумарату з ледіпасвіром/софосбувіром або софосбувіром/велпатасвіром спостерігається підвищення концентрації тенофовіру в плазмі, особливо коли застосовувати разом зі схемою лікування ВІЛ, що містить тенофовіру дизопроксилу фумарат та фармакокінетичний інтенсифікатор (ритонавір або кобіцистат). Безпечність тенофовіру дизопроксилу фумарату з ледіпасвіром/софосбувіром або софосбувіром/велпатасвіром та фармакокінетичним інтенсифікатором не встановлено. Необхідно врахувати потенційні ризики та переваги, пов'язані з одночасним введенням ледіпасвіру/софосбувіру або софосбувіру/велпатасвіру з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, призначеного у поєднанні зі стимульованим ВІЛ інгібитором протеази (наприклад, атазанавіром або дарунавіром), особливо у пацієнтів з підвищеним ризиком порушення функції нирок. Пацієнтів, які отримують ледіпасвір/софосбувір або софосбувір/велпатасвір разом із тенофовіру дизопроксилу фумаратом у поєднанні зі стимульованим ВІЛ інгібитором протеази, слід контролювати на побічні реакції, що пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Параметри ваги та метаболізму. Під час антиретровірусної терапії можна спостерігати збільшення ваги та рівня ліпідів та глюкози в крові. Такі зміни можуть бути частково пов'язані з боротьбою з хворобою, та способом життя. Щодо ліпідів, у деяких випадках є докази впливу лікування, тоді як щодо збільшення ваги немає суттєвих доказів, що стосуються цього для будь-якого конкретного лікування. Для контролю ліпідів та глюкози в крові рекомендується розробити інструкції щодо лікування ВІЛ. Ліпідні розлади повинні клінічно регулюватись.

Порушення мітохондріальної функції після впливу in utero.

Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги призводять до ураження мітохондрій різного ступеня, що викликано ставудином, диданозином та зивудином. Надходили повідомлення про мітохондріальну дисфункцію у ВІЛ-негативних дітей раннього віку, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів *in utero* та (або) у постнатальний період. Це стосується переважно тих схем лікування, що містять зидовудин. Основними несприятливими явищами, про які повідомлялося, були гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто були короткочасними. Рідко надходили повідомлення про деякі неврологічні порушення, що починалися пізніше (гіпертонія, конвульсії, аномальна поведінка). На сьогодні невідомо, чи неврологічні порушення є тимчасовими, чи постійними. Такі результати повинні бути врахованими для будь-якої дитина, яка зазнала впливу аналогів нуклеозиду та нуклеотиду, з якими пов'язані серйозні клінічні порушення невідомої етіології, особливо неврологічні *in utero*. Ці результати не впливають на поточні національні рекомендації застосовувати

антиретровірусне лікування вагітним жінкам для профілактики вертикальної передачі ВІЛ.

Синдром імунної реактивації. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжкою імунною недостатністю на час введення комбінованої антиретровірусної терапії КАРТ може виникнути запальна реакція на асимптоматичні або залишкові опортуністичні патогени, що може бути причиною серйозних клінічних станів або посилення симптомів. Типово такі реакції спостерігалися протягом перших кількох тижнів або місяців від початку CART. Відповідними прикладами є цитомегаловірусний риніт, генералізовані та (або) вогнищеві мікобактеріальні інфекції та пневмонія *Pneumocystis jirovecii*. Будь-які запальні симптоми слід оцінювати та, у разі необхідності, призначати лікування.

Повідомлялося також про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса), що відбуваються в умовах імунної реактивації; однак зареєстрований час до виникнення хвороби дуже варіювався і ці явища можуть спостерігатися через багато місяців після початку лікування.

Остеонекроз. Хоча етіологія вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, тяжке пригнічення імунітету, високе значення індексу маси тіла), випадки остеонекрозу спостерігалися, зокрема, у пацієнтів з розвиненим ВІЛ-захворюванням та (або) тривалим впливом КАРТ. Пацієнтам слід звернутися за порадою до лікаря, якщо вони відчувають болі в суглобах, негнучкість суглобів або утруднення під час рухів.

Пацієнти літнього віку.

Тенофовіру дизопроксил не досліджували у пацієнтів віком понад 65 років. Пацієнти літнього віку часто мають знижену функцію нирок, тому слід дотримуватися обережності при лікуванні цих пацієнтів тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Тенофовіру дизопроксилу фумарат у таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 300 мг містить лактози моногідрат. Отже, пацієнти з такими рідкісними спадковими проблемами як непереносимість галактози, лактазна недостатність або порушення глюкозо-галактозного всмоктування, не повинні приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Невелика кількість даних про застосування препарату вагітними (300 — 1000 наслідків вагітності) вказує на відсутність мальформації або токсичності для ембріона/новонародженого, пов'язаної з тенофовіру дизопроксилу фумаратом. За результатами досліджень на тваринах, не було виявлено токсичного впливу на репродуктивну функцію. Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату можливе у період вагітності, якщо це необхідно.

Годування груддю

Було виявлено, що тенофовір проникає в молоко жінок. Існує недостатня кількість інформації щодо впливу тенофовіру на новонароджених/немовлят. Тому Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід застосовувати під час годування груддю.

Загалом, як правило, ВІЛ- та HBV-інфікованим жінкам не рекомендується годувати груддю з метою уникнення передачі ВІЛ- або HBV-інфекції дитині.

Фертильність

Кількість клінічних даних щодо впливу тенофовіру дизопроксилу фумарату на фертильність обмежена. За результатами дослідження на тваринах, несприятливого впливу застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату на фертильність виявлено не було.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Не було проведено досліджень стосовно впливу на здатність керувати автомобілем та використовувати механізми. Пацієнти мають бути поінформовані, що під час лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом можливе запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Лікування повинен розпочинати лікар, який має досвід у лікуванні ВІЛ-інфекції та (або) хронічного гепатиту В.

Дорослі.

Рекомендована доза для лікування ВІЛ або для лікування хронічного гепатиту В становить 1 таблетку 1 раз на добу, що приймається перорально з їжею.

Хронічний гепатит В. Оптимальна тривалість лікування невідома. Умовами для припинення лікування можуть бути:

Лікування пацієнтів з позитивною реакцією на антиген вірусу гепатиту В (HBeAg) без цирозу повинно тривати щонайменше 6-12 місяців після підтвердження сероконверсії HBe (зникнення антигенів вірусу гепатиту В й ДНК-вірусу гепатиту В з виявленням анти-HBe) або до сероконверсії HBs, або зникнення ефективності (див. розділ «Особливості застосування»). Після припинення лікування слід регулярно перевіряти рівні АЛТ та ДНК-вірусу гепатиту В в сироватці крові з метою встановлення будь-яких пізніх рецидивів віремії.

Лікування пацієнтів з негативною реакцією на антиген вірусу гепатиту В без цирозу повинно тривати щонайменше до сероконверсії HBs або появи ознак зникнення ефективності лікування. У разі пролонгованого лікування, що триває довше 2 років, рекомендується регулярно проводити повторний перегляд лікування, щоб підтвердити, що обрана терапія залишається підходящою для пацієнта.

Діти.

ВІЛ-1: для підлітків віком від 12 до < 18 років, маса тіла яких ≥ 35 кг, рекомендована доза Тенофовіру дизопроксилу фумарату становить 245 мг (одна таблетка), яку приймають перорально з їжею один раз на добу (див. розділи «Побічні реакції» і «Фармакодинаміка»).

Хронічний гепатит В: для підлітків віком від 12 до < 18 років, маса тіла яких ≥ 35 кг, рекомендована доза Тенофовіру дизопроксилу фумарату становить 245 мг (одна таблетка) один раз на добу, яку приймають перорально з їжею (див. розділи «Побічні реакції» і «Фармакодинаміка»). Оптимальна тривалість лікування на сьогодні невідома.

Пропущена доза.

Якщо пацієнт пропустив прийом чергової дози препарату Тенофовіру дизопроксилу фумарат, і з моменту належного прийому не пройшло 12 годин, пацієнту слід якомога швидше прийняти препарат з їжею, потім дотримуватись звичайного розкладу прийому препарату. Якщо пацієнт пропустив прийом чергової дози препарату Тенофовіру дизопроксилу фумарат, і з моменту належного прийому пройшло більше 12 годин, тобто майже настав час приймати наступну дозу препарату, пацієнту не слід приймати пропущену дозу, а необхідно просто продовжити прийом препарату за розкладом.

Якщо протягом 1 години після прийому препарату Тенофовіру дизопроксилу фумарат у пацієнта виникло блювання, йому слід прийняти ще одну таблетку. Якщо блювання виникло у пацієнта більше ніж через 1 годину після прийому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарату, приймати ще одну таблетку немає потреби.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку. На сьогодні немає даних, на основі яких можна дати рекомендації стосовно дозування для пацієнтів віком від 65 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність. Тенофовір виводиться з організму разом із сечею, тому пацієнти з нирковою дисфункцією зазнають підвищеного впливу тенофовіру.

Дорослі. Дані про безпеку та ефективність застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам з помірними та тяжкими нирковими порушеннями (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) обмежені. Оцінка показників безпечності у разі незначних ниркових порушень (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) у довготривалій перспективі не проводилася. З цієї причини пацієнтам з нирковими порушеннями тенофовіру дизопроксилу фумарат слід застосовувати, якщо потенційна користь лікування вважається

такою, що переважає ризик. Коригування інтервалу дозування рекомендується для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв, включаючи пацієнтів, які проходять гемодіаліз.

Незначні ниркові порушення (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв). Обмежені дані, отримані в результаті клінічних досліджень, свідчать на користь застосування для пацієнтів з незначними нирковими порушеннями тенофовіру дизопроксилу фумарату один раз на добу.

Помірні ниркові порушення (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв). Прийом 1 таблетки Тенофовіру дизопроксилу фумарату кожні 48 годин можливий на основі моделювання фармакокінетичних даних разової дози у ВІЛ-негативних суб'єктів та суб'єктів, не інфікованих вірусом гепатиту В, з різними ступенями ниркових порушень, у тому числі термінальною стадією ниркової недостатності, що потребували гемодіалізу. Проте таке дозування не було підтверджене в межах клінічних досліджень. Внаслідок цього клінічну реакцію на лікування та функцію нирок у таких пацієнтів потрібно уважно контролювати (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з тяжкими нирковими порушеннями (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та пацієнти, які перебувають на гемодіалізі. Відповідне коригування дози не може бути застосоване через відсутність таблетки з іншим вмістом діючої речовини, отже застосування препарату пацієнтам цієї групи не рекомендується. Якщо альтернативне лікування відсутнє, можна застосувати подовжені інтервали введення таким чином:

- при тяжких ниркових порушеннях: по 1 таблетці Тенофовіру дизопроксилу фумарату приймати кожні 72-96 годин (двічі на тиждень);

- пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі: по 1 таблетці Тенофовіру дизопроксилу фумарату кожні 7 діб після завершення сеансу гемодіалізу (загалом, введення 1 раз на тиждень, припускаючи 3 сеанси гемодіалізу на тиждень, тривалістю приблизно 4 години кожний, або після 12 годин кумулятивного гемодіалізу).

Зазначені коригування інтервалу доз не були підтверджені в межах клінічних досліджень. Є підстави припустити, що тривалий інтервал дозування Тенофовіру дизопроксилу фумарату в таблетках, вкритих плівковою оболонкою, не є оптимальним і може призвести до підвищеної токсичності й, можливо, неадекватної реакції. З цієї причини клінічну реакцію на лікування та функцію нирок потрібно контролювати (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Неможливо дати рекомендацій стосовно дозування для пацієнтів, яким не застосовують гемодіаліз, з кліренсом < 10 мл/хв.

Діти. Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату не рекомендується дітям з порушенням функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкові порушення. Для пацієнтів з печінковими порушеннями немає необхідності у коригуванні дози (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

При припиненні прийому Тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтами з хронічним гепатитом В, із супутнім інфікуванням ВІЛ або без нього, потрібно уважно спостерігати за станом пацієнтів з метою виявлення ознак загострення гепатиту (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Таблетки Тенофовіру дизопроксилу фумарат слід приймати один раз на добу, перорально, з їжею.

Якщо пацієнти мають труднощі з ковтанням, таблетки Тенофовіру дизопроксилу фумарат можна подрібнити та розчинити приблизно в 100 мл води, апельсинового або виноградного соку та відразу випити.

Діти.

Безпека та ефективність застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату дітям віком до 12 років та з масою тіла < 35 кг не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Симптоми

У разі передозування за пацієнтом слід спостерігати для виявлення ознак токсичності (див. розділи «Побічні реакції»), якщо необхідно, слід застосовувати стандартне підтримуюче лікування.

Лікування

Тенофовір може видалятися за допомогою гемодіалізу, медіанне значення кліренсу тенофовіру становить 134 мл/хв. Виведення тенофовіру за допомогою перитонеального діалізу не досліджувалося.

Побічні реакції.

Стислі дані про профіль безпеки

ВІЛ-1 та гепатит В. Рідко повідомлялося про випадки ниркових порушень, ниркової недостатності та проксимальної ниркової тубулопатії (в тому числі синдром Фанконі), що іноді призводили до кісткових аномалій (рідко — до переломів) у пацієнтів, які приймали тенофовіру дизопроксилу фумарат. Для пацієнтів, які приймають Тенофовіру дизопроксилу фумарат, рекомендується спостереження ниркової функції (див. розділ «Особливості застосування»).

ВІЛ-1. Побічні реакції лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами можуть очікуватися приблизно у однієї третини пацієнтів. Це зазвичай явища у шлунково-кишковому тракті від незначного до середнього ступеня. Приблизно 1% пацієнтів, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, припинили лікування через явища у шлунково-кишковому тракті.

Не рекомендується одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та дидазозину, оскільки це призводить до підвищення ризику побічних реакцій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Рідко повідомлялося про випадки захворювання панкреатитом та лактат-ацидозом, іноді з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепатит В. Побічні реакції лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (здебільшого незначні) можуть очікуватися у близько однієї чверті пацієнтів. Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, найчастішою побічною реакцією на тенофовіру дизопроксилу фумарат була нудота (5,4 %).

Повідомлялося про випадки сильного загострення гепатиту у пацієнтів, які отримували терапію, а також пацієнтів, які припинили лікування гепатиту В (див. розділ «Особливості застосування»).

Стислі дані про побічні реакції.

Оцінка побічних реакцій на тенофовіру дизопроксилу фумарат заснована на даних безпеки, що були отримані в ході клінічних досліджень та постмаркетингового аналізу. Всі побічні реакції вказані в таблиці 2.

Клінічні дослідження ВІЛ-1. Оцінка побічних реакцій за даними клінічного дослідження ВІЛ-1 ґрунтується на результатах двох досліджень, у межах яких 653 пацієнти, які раніше отримували лікування, приймали тенофовіру дизопроксилу фумарат (n = 443) або плацебо (n = 210) у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами протягом 24 тижнів, а також на даних подвійного сліпого порівняльного контрольованого дослідження, в межах якого 600 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, приймали 245 мг тенофовіру дизопроксилу (як фумарат) (n = 299) або ставудин (n = 301) у поєднанні з ламівудином та ефавіренцом протягом 144 тижнів.

Клінічні дослідження гепатиту В. Оцінка побічних реакцій за даними клінічного дослідження гепатиту В головним чином ґрунтується на результатах двох подвійних сліпих порівняльних контрольованих досліджень, у межах яких 641 пацієнт із хронічним гепатитом В та компенсованим захворюванням печінки отримував 245 мг тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату) щоденно (n = 426) або адефовіру дипівоксилу 10 мг щоденно (n = 215) протягом 48 тижнів. Побічні реакції, що спостерігалися протягом 384-

тижневого безперервного лікування, відповідали профілю безпеки тенофовіру дизопроксилу фумарату. Після початкового зниження дози приблизно до 4,9 мл/хв (за рівнянням Кокрофта – Голта) або 3,9 мл/хв/1,73 м² (за рівнянням модифікації дієти при захворюваннях нирок [MDRD]) після перших 4 тижнів лікування, щорічне зниження порівняно з вихідним рівнем функції нирок, про яке повідомляли у пацієнтів, які проходили лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, становило 1,41 мл/хв на рік (за рівнянням Кокрофта – Голта) і 0,74 мл/хв/1,73 м² на рік (за рівнянням MDRD).

Пацієнти з декомпенсованим захворюванням печінки.

Профіль безпеки тенофовіру дизопроксилу фумарату для пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки оцінювався під час подвійного сліпого активно контрольованого дослідження (GS-US-174-0108), в межах якого пацієнти отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (n = 45) або емтрицитабіном плюс тенофовіру дизопроксилу фумарат (n = 45), або ентекавіром (n = 22) протягом 48 тижнів.

У групі прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату 7 % пацієнтів припинили лікування через побічні реакції, а у 9 % пацієнтів спостерігалось підтвержене підвищення креатиніну в сироватці $\geq 0,5$ мг/дл або підтверджений рівень фосфату в сироватці < 2 мг/дл до 48 тижня. Статистично значущої різниці між групою комбінованого прийому тенофовіру та групою прийому ентекавіру не було. Повідомлялося про те, що суб'єкти з високим показником печінкових порушень за класифікацією Чайлда — П'ю — Туркотта на початковому рівні мали більш високий ризик розвитку серйозних побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з хронічним гепатитом В, резистентні до ламівудину. Нових побічних реакцій до тенофовіру дизопроксилу фумарату не було виявлено в рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні (GS-US-174-0121), в якому пацієнти, резистентні до ламівудину, отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (n = 141) або емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилу фумаратом (n = 139) протягом 96 тижнів.

Зведена таблиця побічних реакцій.

Побічні реакції з потенційним (щонайменше можливим) відношенням до лікування зазначені нижче за класами систем органів та частотою. В межах кожної групи за частотою небажані явища наведені в порядку зменшення серйозності. Побічні реакції за частотою визначаються як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) та рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$).

Таблиця 2

Стислі дані про побічні реакції, пов'язані з прийомом тенофовіру дизопроксилу фумарату, на основі клінічного дослідження та постмаркетингового аналізу

Класи систем органів та частота	Побічні реакції
<i>Порушення харчування та обміну речовин</i>	
Дуже часто	Гіпофосфатемія ¹
Нечасто	Гіпокаліємія ¹
Рідко	Лактат-ацидоз
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Запаморочення
Часто	Головний біль
<i>Порушення з боку травної системи</i>	
Дуже часто	Діарея, блювання, нудота
Часто	Біль у животі, здуття живота, метеоризм
Нечасто	Панкреатит
<i>Порушення з боку гепатобіліарної системи</i>	
Часто	Підвищений рівень трансамінази
Рідко	Жирова дегенерація печінки, гепатит
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної целюлярної тканини</i>	
Дуже часто	Висипання

Рідко	Ангіоневротичний набряк
<i>Порушення з боку м'язово-скелетної системи та сполучної тканини</i>	
Нечасто	Рабдоміоліз ¹ , м'язова слабкість ¹
Рідко	Остеомаляція (проявляється як біль у кістках та нечасто є однією з причин переломів) ^{1, 2} , міопатія ¹
<i>Порушення з боку сечовидільної системи</i>	
Нечасто	Підвищений креатинін, проксимальна ниркова тубулопатія (у тому числі синдром Фанконі)
Рідко	Гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, гострий тубулярний некроз, проксимальна ниркова тубулопатія (у тому числі синдром Фанконі), нефрит (у тому числі гострий інтерстиціальний нефрит) ² , нефрогенний нецукровий діабет
<i>Системні порушення та порушення, пов'язані із способом прийому</i>	
Дуже часто	Астенія
Часто	Втома

¹ Побічна реакція може виникнути як наслідок проксимальної ниркової тубулопатії. Не вважається, що вона причинно пов'язана з тенофовіру дизопроксилу фумаратом за відсутності цього захворювання.

² Побічна реакція була встановлена під час постмаркетингового дослідження, але не спостерігалася під час рандомізованих контрольованих досліджень або програми розширеного доступу до тенофовіру дизопроксилу фумарату. Категорія частоти була встановлена зі статистичних розрахунків на основі загальної кількості пацієнтів, які приймали тенофовіру дизопроксилу фумарат у межах рандомізованих контрольованих досліджень та програми розширеного доступу (n = 7319).

Опис окремих побічних реакцій

ВІЛ-1 та гепатит В.

Ниркова недостатність. Оскільки препарат Тенофовіру дизопроксилу фумарат може призвести до порушення роботи нирок, рекомендується спостерігати за функцією нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Стислі дані про профіль безпеки»). Проксимальна ниркова тубулопатія загалом була вилікувана або спостерігалася поліпшення після припинення прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату. Проте у деяких пацієнтів процес зниження кліренсу креатиніну не був повністю припинений, незважаючи на відміну застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату. Пацієнти з ризиком порушення функції нирок (наприклад, пацієнти з вихідними факторами ризику ниркових порушень, пацієнти з прогресуючим ВІЛ-захворюванням або пацієнти, які отримують супутнє лікування нефротоксичності) мають підвищений ризик виникнення неповного відновлення функції нирок, незважаючи на припинення прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату (див. розділ «Особливості застосування»).

ВІЛ-1.

Взаємодія з диданозином. Одночасний прийом тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину не рекомендується, оскільки це призводить до підвищення на 40-60 % впливу дії диданозину на системи, що збільшує ризик виникнення побічних реакцій, пов'язаних з диданозином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»). Рідко повідомлялося про випадки захворювання панкреатитом та лактат-ацидозом, іноді з летальним наслідком.

Метаболічні відхилення. Вага та рівень ліпідів та глюкози в крові можуть зростати при антиретровірусній терапії. (див. розділ «Особливості застосування»).

Синдром імунної реактивації. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжкою імунною недостатністю на час введення комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на асимптоматичні або залишкові опортуністичні патогени. Також повідомлялося про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса); однак зареєстрований час до виникнення хвороби дуже варіювався і ці явища можуть

спостерігатися через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Остеонекроз. Випадки остеонекрозу спостерігалися у пацієнтів із загальновизначеними факторами ризику, розвиненим ВІЛ-захворюванням або тривалим впливом КАРТ. Частота виникнення зазначеного явища невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепатит В.

Загострення гепатиту протягом лікування. В межах досліджень за участю пацієнтів, які раніше не приймали нуклеозиди, підвищення рівня АЛТ протягом лікування з перевищенням верхньої межі норми в 10 разів та перевищенням початкового рівня в 2 рази спостерігалось у 2,6 % пацієнтів, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Підвищення рівня АЛТ мало середній час прояву 8 тижнів, корегувалося тривалим лікуванням. У більшості випадків такі підвищення АЛТ пов'язувалися з $\geq 2 \log_{10}$ копій/мл зменшенням вірусного навантаження, що передувало або збігалось з підвищенням АЛТ. Протягом лікування рекомендується спостерігати за функцією печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Загострення гепатиту після припинення лікування. Після припинення терапії гепатиту В у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, виникали клінічні та лабораторні ознаки загострення гепатиту (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування підліткам

ВІЛ-1.

Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів підліткового віку, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, відповідали таким у дорослих під час клінічних досліджень застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату (див. розділ «Зведена таблиця побічних реакцій» і «Фармакодинаміка»).

У ВІЛ-1-інфікованих підлітків Z-показники мінеральної щільності кісток (МЩК), які спостерігалися при прийомі тенофовіру дизопроксилу фумарату, були нижчими, ніж при застосуванні плацебо.

Хронічний гепатит В.

Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів підліткового віку, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, відповідали таким у дорослих у ході клінічних досліджень застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату (див. розділ «Зведена таблиця побічних реакцій» і «Фармакодинаміка»).

Зниження МЩК спостерігалось у HBV-інфікованих підлітків. Z-показник МЩК, що спостерігався у пацієнтів, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, відповідав такому у пацієнтів, які отримували плацебо (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Інші особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Дослідження дії тенофовіру дизопроксилу фумарату на пацієнтів віком понад 65 років не проводилось. Пацієнти літнього віку більш схильні мати знижену ниркову функцію, тому під час лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом цієї популяції слід дотримуватися обережності (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Оскільки тенофовіру дизопроксилу фумарат може призвести до нефротоксичності, рекомендується контролювати ниркову функцію всіх пацієнтів з нирковою недостатністю, які приймають тенофовіру дизопроксилу фумарат (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Не рекомендується застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату дітям з порушенням функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

У разі виникнення побічних реакцій зверніться до лікаря.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 30 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гетеро Лабз Лімітед / Hetero Labs Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юніт III, Формулейшн Плот № 22 - 110 ІДА, Джидіметла, Хайдерабад, 500 055 Телангана, Індія / Unit III, Formulation Plot No 22 - 110 IDA, Jeedimetla, Hyderabad, 500 055 Telangana, India.

Дата останнього перегляду.



Dr. Srinivas V.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є