МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000779-181016
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ВИРЕАД®

Регистрационный номер: ЛП-000779

Торговое название: Виреад®

Международное непатентованное наименование: тенофовир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка содержит:

активное вещество: тенофовира дизопроксила фумарат 300 мг;

вспомогательные вещества:

Ядро таблетки:

крахмал прежелатинизированный 33,33 мг, кроскармеллоза натрия 40,0 мг, лактозы моногидрат 153,33 мг, целлюлоза микрокристаллическая 133,33 мг, магния стеарат 6,67 мг;

Оболочка таблетки:

Опадрай II Y-30-10671-A 26,7 мг: алюминиевый лак на основе индигокармина (FD&C Blue №2) 0,398 мг, гипромеллоза 7,476 мг, лактозы моногидрат 10,680 мг, титана диоксид 6,010 мг, триацетин 2,136 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки миндалевидной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-синего цвета, на одной стороне выгравировано «GILEAD» и «4331», на другой – «300».

На изломе таблетки белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Противовирусное средство.

Код АТХ: J05AF07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Тенофовира 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 облигатным 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 обрывом 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_{IIIB} дикого 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 подтипов A, C, D, E, F, G и O, а также против $ВИЧ_{BaL}$ в первичных моноцитах/макрофагах. Тенофовир также проявляет активность *in vitro* против ВИЧ-2 с 50 % эффективной концентрацией EC_{50} в 4,9 мкмоль/л в клетках линии МТ-4.

Активность против ВГВ

Активность против ВГВ in vitro

Антивирусную активность тенофовира против ВГВ *in vitro* оценивали на клеточной линии HepG2 2.2.15. 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

Штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к тенофовиру и заменой K65R в гене обратной транскриптазы были выделены *in vitro* и у некоторых пациентов. Следует избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, штаммы которых содержат мутацию K65R.

В клинических исследованиях на пациентах, получавших ранее антиретровирусную терапию, оценивали анти-ВИЧ активность 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата против штаммов ВИЧ-1 с устойчивостью к нуклеозидным ингибиторам. Результаты показали, что пациенты, ВИЧ у которых экспрессировал 3 или более мутаций, связанных с аналогами тимидина, включающих замены M41L или L210W в обратной транскриптазе, продемонстрировали сниженный ответ на терапию 300 мг тенофовира дизопроксила фумаратом.

Резистентность ВГВ

Не было обнаружено мутаций в полимеразе ВГВ, связанных с резистентностью к тенофовира дизопроксила фумарату. В клеточных моделях, варианты ВГВ экспрессирующие замещения rtV173L, rtL180M и rtM204I/V, связанные с резистентностью к ламивудину и телбивудину, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 0,7 - 3,4 раза превышающую чувствительность вируса дикого типа.

Штаммы ВГВ, экспрессирующие замещения rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V и rtM250V, связанные с резистентностью к энтекавиру, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 0,6-6,9 раза большую, чем вирус дикого типа. Штаммы ВГВ, экспрессирующие замещения rtA181V и rtN236T, связанные с устойчивостью к адефовиру, продемонстрировали чувствительность к тенофовиру в 2,9 - 10 раз большую, чем вирус дикого типа. Вирусы, содержащие замену rtA181T, оставались чувствительными к тенофовиру, величины EC_{50} были в 1,5 раза больше, чем у вируса дикого типа.

Фармакокинетика

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

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

Всасывание

После приема внутрь ВИЧ-инфицированными пациентами тенофовира дизопроксила фумарат быстро всасывается и преобразуется в тенофовир. Прием многократных доз тенофовира дизопроксила фумарата с пищей ВИЧ-инфицированными пациентами приводило к средним (коэффициент вариации, % [CV, %]) значениям для тенофовира C_{max}, AUC и C_{min} 326 (36,6 %) нг/мл, 3324 (41,2 %) нг·ч/мл и 64,4 (39,4 %) нг/мл, соответственно. Максимальные концентрации тенофовира наблюдаются в сыворотке крови в пределах 1 часа после приема натощак 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 %, а C_{max} – приблизительно на 14 %. После первой дозы тенофовира дизопроксила фумарата, полученной после приема богатой жирами пищи, медианное значение C_{max} в сыворотке было в диапазоне значений от 213 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 распределяется во многие ткани, при этом наибольшие концентрации наблюдаются в почках, печени и в эпителии кишечника в разных его участках (доклинические исследования). *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 ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни 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 метаболизм, опосредованный какой-либо из основных изоформ CYP450 человека, участвующих в биотрансформации (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 или CYP1A1/2). Тенофовира дизопроксила фумарат при концентрации 100 мкмоль/л не оказывал влияния ни на одну из изоформ CYP450 за исключением CYP1A1/2, где

наблюдалось небольшое (6 %), но статистически 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.

Выведение

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 неизмененном виде с мочой. Общий клиренс оценивался приблизительно в 230 мл/ч/кг (приблизительно 300 мл/мин). Почечный клиренс оценивался приблизительно в 160 мл/ч/кг (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 (hOAT) 1 и 3, и выведение его в мочу с помощью белка-маркера мультилекарственной резистентности 4 (MRP 4).

Линейность-нелинейность

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 доз.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

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

Пол

Ограниченные данные по фармакокинетике тенофовира у женщин указывают на отсутствие значительного воздействия по половому принципу.

Раса

Не проводилось специфических исследований фармакокинетики у различных этнических групп.

Дети

ВИЧ-1: Фармакокинетические параметры тенофовира в равновесном состоянии оценивали у 8 детей (возраст от 12 до 18 лет) с массой тела ≥ 35 кг, инфицированных ВИЧ-1. Средние (± SD) значения C_{max} и AUC_{tau} составляли 0,38 ± 0,13 мкг/мл и 3,39 ± 1,22 мкг·ч/мл, соответственно. Экспозиция тенофовира, которая была достигнута у подростков, получавших суточные дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарат внутрь, была подобна экспозициям, которые были достигнуты у взрослых, получавших разовые суточные дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата.

Хронический гепатит В: Равновесная экспозиция тенофовира у детей (возраст от 12 до 18 лет), инфицированных вирусом гепатита В, которые получали пероральную суточную дозу 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата была подобна экспозициям, достигаемым у взрослых, которые получали дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата в режиме один раз в сутки.

У детей младше 12 лет или у детей с нарушением функции почек исследования фармакокинетики 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата не проводились.

Нарушение 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 > 80 мл/мин, легкое 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 пациентами 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, 6 009 (42 %) нг·ч/мл и 15 985 (45 %) нг·ч/мл у пациентов с легким, средним и тяжелым нарушением функции почек. Ожидается, что увеличение интервала между введением препарата приведет к более высоким пиковым концентрациям в плазме крови и меньшим уровням C_{min} 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_{max} 1032 нг/мл и среднего значения AUC_{0-48h} 42857 нг·ч/мл.

Рекомендуется, чтобы интервал между приемами 300 мг тенофовира дизопроксила фумарат был изменен у взрослых пациентов с КК < 50 мл/мин или у пациентов, уже имеющих терминальную стадию почечной недостаточности и нуждающихся в диализе.

Фармакокинетика тенофовира у пациентов без гемодиализа с КК < 10 мл/мин 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 по рекомендациям в отношении дозирования отсутствуют.

Нарушение 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 существенных изменений параметров фармакокинетики тенофовира не отмечалось, что предполагает отсутствие необходимости в коррекции дозы. Средние (% CV) значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ тенофовира составляли 223 (34,8 %) нг/мл и 2050 (50,8 %) нг·ч/мл, соответственно, у лиц без нарушения функции печени, 289 (46,0 %) нг/мл и 2310 (43,5 %) нг·ч/мл у лиц с умеренным нарушением функции печении 305 (24,8 %) нг/мл, и 2740 (44,0 %) нг·ч/мл у лиц с тяжелым нарушением функции печени.

Внутриклеточная фармакокинетика

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Инфекция ВИЧ-1

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых в комбинации с другими 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 исключающей возможность использования антиретровирусных препаратов первой линии.

Гепатит 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;
- декомпенсированным заболеванием печени.

Лечение хронического гепатита В у детей в возрасте от 12 до 18 лет с

- компенсированным заболеванием печени с признаками активного воспалительного процесса и активной репликации вируса, что подтверждается постоянной повышенной активностью АЛТ в сыворотке крови и гистологически подтвержденным активным воспалительным процессом и/или фиброзом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 12 лет и масса тела < 35 кг (эффективность и безопасность не установлены).
- Дети 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 ХПН, когда необходимо проведение гемодиализа (безопасность не установлена у данной популяции пациентов).
- Период лактации.
- 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»).
- у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты: обладающие нефротоксическим действием (аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, интерлейкин-2, цидофовир); такролимус, нестероидные противовоспалительные препараты; ингибиторы протеазы ВИЧ, усиленные ритонавиром или кобицистатом (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- у пациентов с указанием на заболевание печени в анамнезе, включая гепатиты (см. раздел «Особые указания»);
- совместный прием тенофовира и диданозина не рекомендован (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные, полученные на выборке среднего объема у беременных (от 300 до 1000 исходов беременности), указывают на отсутствие пороков развития или токсического воздействия на плод/новорожденного, которые были бы связаны с приемом тенофовира. Исследования на животных не указывали на токсическое воздействие на репродуктивную функцию. Таким образом, при необходимости, может быть рассмотрена возможность применения тенофовира во время беременности.

Период грудного вскармливания

Исследования показали, что тенофовир выделяется в грудное молоко. Данные о влиянии тенофовира на новорожденных/детей недостаточны. Поэтому Виреад® 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 имеется данных о влиянии препарата Виреад® на фертильность у людей. Исследования у животных не указывают на вредное воздействие тенофовира на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь с едой. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

Лечение должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции и/или хронического гепатита В.

Выбор препарата Виреад® для лечения ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которые ранее получали лечение, должен основываться на проверке наличия индивидуальной вирусной резистентности и/или истории лечения пациента.

Взрослые

Рекомендованная доза препарата Виреад® для лечения ВИЧ и хронического гепатита В – 1 таблетка (300 мг) 1 раз в сутки внутрь, с едой.

Хронический гепатит В

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

- Лечение HBeAg-положительных пациентов без цирроза должно продолжаться не менее 6-12 месяцев после подтверждения сероконверсии HBe (исчезновение HBeAg и ДНК ВГВ с появлением анти-HBe) или до сероконверсии HBs, либо до потери эффективности. После прекращения лечения необходимо регулярно проверять уровни АЛТ и ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови с целью выявления возможных поздних рецидивов виремии.
- Лечение пациентов с HBeAg-негативным гепатитом В без цирроза должно продолжаться, как минимум, до сероконверсии HBs 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 Виреад® составляет 1 таблетка (300 мг) 1 раз в сутки внутрь, с едой. Таблетку необходимо

проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

В исключительных случаях таблетку препарата Виреад® 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 Виреад® составляет 1 таблетка (300 мг) 1 раз в сутки внутрь, с едой.

Оптимальная продолжительность лечения пока не установлена.

Безопасность и эффективность тенофовира 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 Виреад® вместе с едой и вернуться к обычному режиму приема препарата. Если в случае пропущенного 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 Виреад® у пациента возникла рвота, следует принять еще 1 таблетку. Если рвота у пациента возникла более чем через 1 час после приема препарата Виреад®, то еще 1 таблетку принимать не следует.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

На сегодняшний день нет данных, на основании которых можно дать рекомендации относительно дозирования для пациентов в возрасте старше 65 лет.

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 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 тенофовир 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.

Нарушение 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 один раз в сутки.

Нарушение функции почек средней степени (КК 30-49 мл/мин). Прием 1 таблетки препарата Виреад® каждые 48 часов рекомендуется по результатам 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 клинический ответ на лечение и функцию почек у таких пациентов необходимо внимательно контролировать.

Нарушение функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и пациенты, находящиеся на гемодиализе. В связи с невозможностью осуществить коррекцию режима дозирования, применение препарата для пациентов этой группы противопоказано.

Дети

Не рекомендуется применять тенофовир у детей с нарушением функции почек.

Нарушение функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени нет необходимости в коррекции дозы.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с хроническим гепатитом В (с сопутствующей инфекцией ВИЧ или без) если они прекратили прием препарата Виреад®, так как после отмены препарата есть риск обострения гепатита.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткие данные о профиле безопасности

ВИЧ-1 и гепатит В

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

ВИЧ-1: Побочные реакции при лечении тенофовиром в сочетании с другими антиретровирусными препаратами могут ожидаться 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 такие явления, как лактоацидоз, гепатомегалия с жировой дистрофией и липодистрофия (см. раздел «Особые указания»).

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

Гепатит В: Побочные реакции при приеме тенофовира могут ожидаться 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»).

Краткие сведения о побочных реакциях

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 дизопроксила фумарата (n = 299) или ставудин (n = 301) в сочетании с ламивудином и эфавирензом 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 дизопроксила фумарата ежедневно (n = 426) или адефовира дипивоксил 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 энтекавир (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 ≥ 0,5мг/дл или подтвержденную концентрацию сывороточного фосфата < 2мг/дл; статистически значимых отличий между группой комбинированного лечения на основе тенофовира и группой энтекавира не было. Через 168 недель у 16 % (7/45) пациентов из группы тенофовира, 4 % (2/45) из группы эмтрицитабин+тенофовира и 14 % (3/22) из группы энтекавира наблюдалось нарушение переносимости. У 13 % (6/45) пациентов из группы тенофовира, 13 % (6/45) из группы эмтрицитабин+тенофовира и 9 % (2/22) из группы энтекавира наблюдался подтвержденный повышенный сывороточный креатинин ≥ 0,5мг/дл или подтвержденная концентрация сывороточного фосфата < 2мг/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 энтекавира. Доля печеночно-клеточного рака составила 18 % (8/45) в группе тенофовира, 7 % (3/45) в группе эмтрицитабин+тенофовир и 9 % (9/22) в группе энтекавира.

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), новых побочных реакций 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 (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100) и редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000).

Таблица 1

Краткие данные о побочных реакциях, связанных с приемом тенофовира, на основании клинического исследования и пострегистрационного анализа.

Классы систем органов и частота	**Побочные реакции**
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто	Гипофосфатемия[1]
Нечасто	Гипокалиемия[1]
Редко	Лактоацидоз[3]
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[3], гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Кожная сыпь
Редко	Ангионевротический 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], миопатия[1]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Повышение креатинина
Редко	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз, проксимальная почечная тубулопатия (в том числе синдром Фанкони), нефрит (в том числе острый интерстициальний нефрит)[2], нефрогенный несахарный диабет
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто	Астения
Часто	Усталость

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

[2]Побочная реакция была установлена во время пострегистрационного 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).

[3]Для получения дополнительной информации, обратитесь к представленному ниже разделу.

Описание отдельных побочных реакций

ВИЧ-1 и гепатит В

Нарушение функции почек

Поскольку Виреад® может привести к нарушению работы почек, рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел «Особые указания»). Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала или отмечалось 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 панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом.

Липиды, липодистрофия и метаболические нарушения

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с метаболическими нарушениями, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

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

В рамках 144-недельного контролируемого клинического исследования среди пациентов, ранее не лечившихся антиретровирусными средствами, которое проводилось для сравнения тенофовира со ставудином в сочетании с ламивудином и эфавирензом, было замечено, что риск липодистрофии 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 оппортунистические 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 стадией ВИЧ-инфекции или длительным приемом комбинированной антиретровирусной терапии. Частота возникновения указанного явления неизвестна (см. раздел «Особые указания»).

Лактоацидоз и гепатомегалия тяжелой степени с жировой дистрофией

При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактоацидозе, который обычно сопровождается жировой дистрофией печени. Лечение аналогами нуклеозидов необходимо прекратить при наличии симптоматической гиперлактемии и метаболического лактоацидоза, 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, медианное 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 ≥ 2 $\log_{10}$ копий/мл, которое предшествовало или совпадало 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 дизопроксила фумарат (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 получали тенофовир, был ниже, чем таковой у пациентов, которые получали плацебо.

Другие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследование тенофовира среди пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметь пониженную почечную функцию, поэтому во время лечения тенофовиром этой популяции 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 Вireад®. Противопоказано применять тенофовир у детей от 12 до 18 лет с нарушением 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, медианное значение клиренса тенофовира составляет 134 мл/мин. Неизвестно, возможно ли вывести тенофовир с помощью перитонеального диализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

На основании результатов экспериментов *in vitro* и известного пути выведения тенофовира возможность взаимодействий, опосредованных CYP450, при участии тенофовира и других лекарственных средств низкая.

<u>Одновременное применение не рекомендовано</u>

Вireад® не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовир.

Вireад® не следует применять одновременно с адефовиром.

Диданозин

Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Особые

указания» и таблицу 2).

Лекарственные средства, которые выводятся почками

Поскольку тенофовир выводится преимущественно почками, одновременное применение тенофовира с лекарственными препаратами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию путем транспортных белков hOAT 1, hOAT 3 или MRP 4 (например, с цидофовиром), может повышать концентрацию тенофовира в сыворотке крови и (или) лекарственных препаратов, принимаемых одновременно.

Необходимо избегать применения тенофовира с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2) (см. раздел «Особые указания»).

Учитывая, что такролимус может влиять на функцию почек, рекомендуется тщательное наблюдение при его одновременном применении с тенофовиром.

Другие взаимодействия

Взаимодействия между тенофовиром, ингибиторами протеазы и антиретровирусными средствами, не являющимися ингибиторами протеазы, представлены ниже в Таблице 2 (увеличение обозначено «↑», уменьшение – «↓», отсутствие изменений – «↔», два раза в сутки – «b.i.d.» и один раз в сутки – «q.d.»).

Таблица 2

Взаимодействия между тенофовиром и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям **(доза в мг)**	**Влияние на уровни препарата,** **среднее процентное изменение** **AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира дизопроксила фумаратом 300 мг**
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ		
Антиретровирусные		
Ингибиторы протеазы		

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям **(доза в мг)**	**Влияние на уровни препарата,** **среднее процентное изменение** **AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира дизопроксила фумаратом 300 мг**
Атазанавир/Ритонавир (300 q.d./100 q.d./300 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 усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек.
Лопинавир/Ритонавир (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.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 усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек.
Дарунавир/Ритонавир (300 /100 b.i.d./300 q.d.)	Дарунавир. Нет существенного воздействия на параметры ФК дарунавира/ритонавира. Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек . Необходимо тщательно контролировать функцию почек.

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям **(доза в мг)**	**Влияние на уровни препарата,** **среднее процентное изменение** **AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендация относительно одновременного применения с тенофовира дизопроксила фумаратом 300 мг**
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 лактоацидоза. Одновременное введение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно, в связи с межклеточным 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 исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.	Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется.
Адефовир	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Тенофовир не следует применять одновременно с адефовиром.
Энтекавир	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Не было клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении тенофовира с энтекавиром.

Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами

Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении тенофовира с эмтрицитабином, ламивудином, индинавиром, эфавирензом, нелфинавиром, саквинавиром (усиленным ритонавиром), метадоном, рибавирином, рифампицином, такролимусом и гормональным контрацептивом норгестиматом/этинилэстрадиолом.

Тенофовир следует принимать одновременно с пищей, поскольку пища повышает биодоступность тенофовира.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Общие

Перед тем, как начать терапию тенофовиром, следует предложить анализ на антитела к ВИЧ 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 предотвращать риск передачи ВГВ другим лицам половым путем или через кровь не доказана. Следует придерживаться соответствующих мер предосторожности.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

- Виреад® не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовир.
- Виреад® не следует применять одновременно с адефовиром.
- Не рекомендуется одновременное применение тенофовира и диданозина. Одновременное применение тенофовира 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 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 вместе с терапией тенофовиром, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологической неудачи при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.

Тройная терапия с нуклеозидами/нуклеотидами

Поступали сообщения о высокой частоте вирусологической неудачи и о появлении резистентности на ранней стадии у пациентов с ВИЧ инфекцией, если тенофовир сочетался с

ламивудином и абакавиром, а также с ламивудином и диданозином по схеме введения 1 раз в сутки.

Влияние на функцию почек и костную ткань у взрослых

Влияние на функцию почек

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

Контроль функции почек

Рекомендуется определение КК у всех пациентов до начала лечения тенофовиром 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 нарушением функции 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 тенофовир, необходимо провести повторную оценку функции почек в течение 1 недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче. Следует также рассмотреть необходимость отмены лечения тенофовиром у пациентов со снижением КК до < 50 мл/мин или снижением уровня фосфата в сыворотке крови до < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Отмена лечения тенофовиром 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 с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2). Если одновременного применения тенофовира и нефротоксических средств избежать невозможно, необходимо еженедельно контролировать функцию почек.

Были зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности после начала терапии высокой дозой или несколькими нестероидными противовоспалительными препаратами

(НПВП) у пациентов, получавших тенофовир и имеющих факторы риска почечной дисфункции. Почечная функция должна контролироваться надлежащим образом при совместном применении тенофовира и НПВП. Высокий риск поражения почек был зарегистрирован у пациентов, получающих тенофовир в сочетании с ингибитором протеазы усиленным ритонавиром или кобицистатом. 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 с усиленным ингибитором протеазы должен быть тщательно проанализирован.

Клиническая оценка применения тенофовира не проводилась у пациентов, принимавших лекарственные препараты, которые выводятся также почками, через транспортные белки транспортеров органических анионов человека (hOAT) 1 и 3 или MRP4 (например, цидофовир, известный нефротоксический лекарственный препарат). Эти почечные транспортные белки могут отвечать за тубулярную секрецию и, частично, выведение тенофовира и цидофовира через почки. Поэтому фармакокинетика лекарственных препаратов, которые выводятся также почками, включая транспортные белки hOAT 1 и 3 или MRP 4, может изменяться в случае одновременного применения. При отсутствии крайней необходимости, одновременное применение лекарственных средств, которые выводятся одними и теми же путями через почки, не рекомендуется. Если такого применения избежать невозможно, следует еженедельно наблюдать за функцией почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушение функции почек

Безопасность тенофовира в отношении почек исследовалась в очень ограниченной степени у пациентов с нарушением функции почек (КК < 80 мл/мин).

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

Данные о безопасности и эффективности действия тенофовира для пациентов с нарушенной функцией почек ограничены. По этой причине тенофовир необходимо применять, только если потенциальная польза от лечения превышает потенциальные риски. Применение тенофовира пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) и пациентам, которым необходим гемодиализ, противопоказано.

Воздействие на костную ткань

В контролируемом 144-недельном клиническом исследовании по сравнению тенофовира со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавирензом среди ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, в обеих группах наблюдались небольшие снижения МПК в области бедренной кости и позвоночника. Снижение МПК позвоночника и изменения от исходных показателей биомаркеров метаболизма костной ткани были достоверно более выраженными в группе тенофовира на 144 неделе. 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.

Патологические изменения костной ткани (изредка ведущие к переломам) могут обусловливаться поражением проксимальных канальцев почек (см. раздел «Побочное действие»).

При подозрении или выявлении патологических изменений костной ткани следует обратиться за консультацией к 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, не до конца установлена обратимость токсического воздействия на почки. Поэтому рекомендуется использовать многосторонний 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 рассмотрения 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 нарушением функции почек

Если у любого пациента детского возраста, получающего тенофовир, уровень фосфатов в сыворотке крови < 3,0 мг/дл (0,96 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 нарушения со стороны почек или

их выявлении необходимо проконсультироваться с нефрологом с целью рассмотрения необходимости отмены лечения тенофовиром. Отмена лечения тенофовиром 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 тенофовир у детей с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). Не следует начинать терапию тенофовиром 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 тенофовиром.

Воздействие на костную ткань

Виреад® может стать причиной снижения МПК. Влияние изменения МПК, связанного с тенофовиром на костную ткань в отдаленной перспективе и на риск переломов в будущем в настоящее время неизвестно (см. раздел «Фармакодинамика»).

При обнаружении или подозрении на костную патологию у детей необходимо проконсультироваться с эндокринологом и/или нефрологом.

Заболевания печени

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

Данные относительно безопасности и эффективности приема тенофовира 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 почек у данной категории пациентов.

Обострение гепатита

Обострение во время лечения

Спонтанные обострения хронического гепатита В являются относительно частыми и характеризуются временным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови. После начала антивирусного лечения у некоторых пациентов может повышаться уровень АЛТ в сыворотке крови (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов

с компенсированным заболеванием печени повышение уровня 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 тщательное наблюдение во время лечения.

Обострение после прекращения лечения

Также сообщалось об обострении гепатита у пациентов, прекративших лечение гепатита В. Обострения после отмены терапии обычно связаны 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 вирусами гепатита С или D

Данные относительно эффективности тенофовира 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 тенофовир необходимо применять только как часть соответствующей антиретровирусной комбинированной схемы. Пациенты, у которых ранее была отмечена патология печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту отклонений 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 уровня АЛТ может быть частью положительного противовирусного ответа в отношении ВГВ на терапию тенофовиром, см. выше «*Обострение гепатита*».

Лактоацидоз

При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактоацидозе, обычно сопровождающемся жировой дистрофией печени. Доклинические и клинические данные указывают на то, что риск возникновения лактоацидоза, как эффекта влияния препаратов из класса аналогов нуклеозида, для тенофовира является низким. Но, поскольку тенофовир структурно близок к аналогам нуклеозидов, этот риск не может быть исключен. Ранние признаки (симптоматическая гиперлактатемия) включают легкой степени симптомы со стороны системы пищеварения (тошноту, рвоту и боль в животе), неспецифическое недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела, симптомы со стороны дыхательной системы (частое и (или) глубокое дыхание) или неврологические симптомы (включая двигательную слабость). Лактоацидоз имеет высокую летальность и может сопровождаться панкреатитом, печеночной или почечной недостаточностью. Обычно, лактоацидоз наблюдается после нескольких месяцев лечения.

Лечение аналогами нуклеозидов должно быть прекращено при наличии симптоматической гиперлактатемии и метаболического/молочнокислого ацидоза, прогрессирующей гепатомегалии или быстрого повышения уровня аминотрансфераз.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении аналогов нуклеозидов любому пациенту (особенно женщинам с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболевания печени и жировой дистрофии печени (включая определенные лекарственные средства и алкоголь). Лечение интерфероном-альфа и рибавирином пациентов, имеющих сопутствующую инфекцию вирусом гепатита С, может представлять особый риск.

За пациентами с повышенным риском необходимо тщательное наблюдение.

Липодистрофия

У пациентов с ВИЧ-инфекцией комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением жировой ткани в организме (липодистрофия). Отдаленные последствия этих явлений на сегодняшний день неизвестны. Данные о механизме развития неполные. Существует гипотеза о связи развития висцерального липоматоза с приемом ингибиторов протеазы и развития липоатрофии с приемом нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Повышенный риск липодистрофии был обусловлен индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст пациентов, и факторами, связанными с

лекарственным препаратом, такими как большая продолжительность антиретровирусной терапии и вызванные этим нарушения метаболизма. Клиническое обследование должно включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани в организме. Следует обращать внимание на показатели липидов сыворотки крови натощак и на уровень глюкозы в крови. Дислипидемию следует корректировать в соответствии с клиническими рекомендациями.

Тенофовир структурно относится к аналогам нуклеозидов, поэтому нельзя исключать риск развития липодистрофии. Однако 144-недельные данные, полученные у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые ранее не лечились антиретровирусными средствами, указывают на то, что риск липодистрофии в случае приема тенофовира был меньше, чем при приеме ставудина, когда они использовались в комбинации с ламивудином и эфавирензом.

Митохондриальные нарушения

In vitro и *in vivo* было показано, что нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий различной степени. Поступали сообщения о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов. Основными нежелательными явлениями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти явления часто носят кратковременный характер. Поступали сообщения о некоторых неврологических нарушениях, которые начинались позднее (гипертония, судороги, аномальное поведение). На сегодняшний день неизвестно, являются ли неврологические нарушения временными или постоянными. Все дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию нуклеозидных или нуклеотидных аналогов, даже ВИЧ-негативные новорожденные, в случае проявления соответствующих признаков или симптомов должны находиться под тщательным клинико-лабораторным наблюдением и пройти тщательное обследование на предмет возможного наличия митохондриальных изменений. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации, согласно которым ВИЧ-положительным беременным женщинам необходимо проведение антиретровирусной терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

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 ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная (*Pneumocystis jirovecii*) пневмония. Следует отслеживать любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, своевременно назначить лечение.

Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (таких как болезнь Грейвса), сопровождавших реактивацию иммунитета; однако данные о времени начала таких явлений сильно 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 высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза регистрировались 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 затруднениях в движении.

Пациенты пожилого возраста

Тенофовир не был исследован у пациентов старше 65 лет. Пациенты старшего возраста имеют большую вероятность ухудшения функции почек, поэтому необходимо соблюдать осторожность при лечении тенофовиром пациентов пожилого возраста.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТЫ С МЕХАНИЗМАМИ

Исследования относительно влияния тенофовира на способность управлять автотранспортом и использовать механизмы не проводились. Пациентов следует проинформировать о наличии сообщений о головокружении при лечении тенофовиром. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг.

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный алюминиевой фольгой, с крышкой с защитой от вскрытия детьми.

Внутрь флакона помещают поглотитель влаги (силикагель). Свободное пространство во флаконе заполняют ватой из полиэстера.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лтд., Великобритания

Gilead Sciences International Ltd., United Kingdom

Cambridge, CB21 6GT, United Kingdom

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы:

Такеда ГмбХ, Германия / Takeda GmbH, Germany

Lehnitzstrasse 70-98, D-16515, Oranienburg, Germany

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland

IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Ireland

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada
111 Consumer Drive, Whitby, Ontario, L1N 5Z5, Canada

Первичная упаковка:
Такеда ГмбХ, Германия / Takeda GmbH, Germany
Lehnitzstrasse 70-98, D-16515, Oranienburg, Germany

Каталент Германия Шорндорф ГмбХ, Германия / Catalent Germany Schorndorf GmbH, Germany, Steinbeisstrasse 2, 73614 Schorndorf, Germany

Гилеад Сайенсиз Инк., США / Gilead Sciences Inc., USA
650 Cliffside Drive, San Dimas, California, 91773, USA

Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada
2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Ireland
Выпускающий контроль качества:
Гилеад Сайенсиз Айелэнд ЮСи, Ирландия / Gilead Sciences Ireland UC, Ireland
IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, County Cork, Ireland

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по адресу:
ООО «Гилеад Сайенсиз Раша»
Россия, 115035 Москва, ул. Садовническая, 82/2
Тел.: +7 (495) 641 18 04
E-mail: drugsafety.russia@gilead.com

Старший менеджер по регистрации ЛС
ООО «Гилеад Сайенсиз Раша» Д.А. Юшков