ЛП-№(004371)-(РГ-RU) от 22.01.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тенофовир, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тенофовир, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тенофовир.

Тенофовир, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг тенофовира дизопроксила (в виде фумарата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.4).

Тенофовир, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг тенофовира дизопроксила (в виде фумарата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тенофовир, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета и оболочка.

Тенофовир, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета и оболочка.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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 вируса гепатита В (ВГВ) к ламивудину (см. раздел 4.8);
- декомпенсированным заболеванием печени (см. разделы 4.4, 4.8).

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 (см. разделы 4.4, 4.8).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

Режим дозирования

Для лечения ВИЧ-1 и хронического гепатита В рекомендованная доза для взрослых и детей от 12 лет и массой тела не менее 35 кг – 300 мг 1 раз в сутки.

Хронический гепатит В

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- Лечение HBeAg-положительных пациентов без цирроза должно продолжаться не менее 6-12 месяцев после подтверждения сероконверсии HBe (исчезновение HBeAg и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГВ с появлением анти-HBe) или до сероконверсии HBs, либо до потери эффективности. После прекращения лечения необходимо регулярно проверять активность АЛТ и уровень ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови с целью выявления возможных поздних рецидивов 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.

Пропущенная доза

Если прием дозы был пропущен, и прошло менее 12 часов от обычного времени приема дозы, то пациенту следует как можно скорее принять препарат Тенофовир 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 Тенофовир у пациента возникла рвота, следует принять еще 1 таблетку (300 мг) или 2 таблетки (150 мг). Если рвота у пациента возникла более чем через 1 час после приема препарата Тенофовир, то еще 1 таблетку (300 мг) или 2 таблетки (150 мг) 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 (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Данные о безопасности и эффективности применения тенофовира дизопроксила фумарата у взрослых пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) < 50 мл/мин) ограничены. Оценка показателей безопасности у пациентов с легким нарушением функции почек (КК 50-80 мл/мин) в долгосрочной перспективе не проводилась. По этой причине пациентам с нарушениями функции почек тенофовира дизопроксила фумарат необходимо применять в тех случаях, когда

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

потенциальная польза от лечения превышает потенциальный риск нанесения вреда. Коррекция интервала дозирования рекомендуется для пациентов с КК < 50 мл/мин, в том числе у пациентов на гемодиализе.

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 дизопроксила фумарата 300 мг один раз в сутки.

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

Рекомендуется прием 300 мг препарата Тенофовир каждые 48 часов на основании результатов моделирования фармакокинетических данных разовой дозы у добровольцев, не имеющих инфекции ВИЧ и ВГВ, с разной степенью нарушения функции почек, в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа. Однако такое дозирование не было подтверждено в рамках клинических исследований. Поэтому у таких пациентов необходимо внимательно контролировать клинический ответ на лечение и функцию почек (см. разделы 4.4, 5.2).

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

При отсутствии альтернативного лечения можно удлинять интервалы между приемами препарата Тенофовир, как указано ниже.

Тяжелые нарушения функции почек: по 300 мг каждые 72-96 часов (дважды в неделю).

Пациенты на гемодиализе: по 300 мг каждые 7 суток после завершения сеанса гемодиализа*.

Указанные варианты коррекции интервалов приема препарата не были подтверждены в клинических исследованиях. Моделирование дает основание предположить, что длительный интервал между приемами препарата Тенофовир не является оптимальным и может привести к повышению токсичности и, возможно, к неадекватному ответу. По этой причине необходим тщательный мониторинг эффективности терапии и функции почек (см. разделы 4.4, 5.2).

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени нет необходимости в коррекции дозы (см. разделы 4.4, 5.2).

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с хроническим гепатитом (с сопутствующей инфекцией ВИЧ или без), если они прекратили прием препарата Тенофовир, так как после отмены препарата есть риск обострения гепатита (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте до 12 лет и с массой менее 35 кг не установлены.

Прием препарата противопоказан у детей в возрасте от 12 до 18 лет с нарушением функции почек, так как отсутствуют рекомендации по режиму дозирования (см. разделы 4.4, 5.2).

Режим дозирования у детей от 12 лет с массой тела не менее 35 кг соответствует режиму дозирования у взрослых.

Способ применения

Внутрь, во время приема пищи. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Пациенты, которые не находятся на гемодиализе и имеют КК < 10 мл/мин;
- Одновременный прием с другими препаратами, содержащими тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира алафенамид (см. разделы 4.4, 4.5);
- Одновременный прием с адефовиром (см. разделы 4.4, 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие

Перед тем, как начать терапию тенофовира дизопроксила фумаратом, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Хронический гепатит В

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

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

- Препарат Тенофовир не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира алафенамид.
- Препарат Тенофовир противопоказано применять одновременно с адефовиром.
- Не рекомендуется одновременное применение тенофовира и диданозина. Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина приводит к 40-60 % повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений (см. раздел 4.5). Редко сообщалось о панкреатите и лактоацидозе, иногда с летальным исходом. Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно из-за межклеточного взаимодействия, что повышает фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Применение диданозина в уменьшенной дозировке 250 мг вместе с тенофовира дизопроксила фумаратом было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологической неудачи при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.

Тройная терапия с нуклеозидами/нуклеотидами

Поступали сообщения о высокой частоте вирусологической неудачи и о появлении резистентности на ранней стадии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, если тенофовира дизопроксила фумарат сочетался с ламивудином и абакавиром, а также с ламивудином и диданозином по схеме лечения 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, повышенной концентрации креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони) при применении тенофовира дизопроксила фумарата в клинической практике (см. раздел 4.8).

Контроль функции почек

Рекомендуется определение КК у всех пациентов до начала лечения тенофовира дизопроксила фумаратом и наблюдение за функцией почек (КК и уровень фосфата в сыворотке) после 2-4 недель лечения, через 3 месяца лечения и каждые 3-6 месяцев после,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 концентрация фосфата в сыворотке крови < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или КК снижен до < 50 мл/мин у пациента, получающего тенофовира дизопроксила фумарат, необходимо провести повторную оценку функции почек в течение 1 недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче (см. раздел 4.8). Следует также рассмотреть необходимость отмены лечения тенофовира дизопроксила фумаратом 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 тенофовира дизопроксила фумаратом также должна быть рассмотрена в случае прогрессирующего снижения функции почек, если ни одна другая причина не была определена.

Совместное применение с другими препаратами и риск нефротоксичности

Необходимо избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2). Если одновременного применения тенофовира дизопроксила фумарата 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 тенофовира дизопроксила фумарат и имеющих факторы риска почечной дисфункции. Почечная функция должна контролироваться надлежащим образом при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата и НПВП. Высокий риск поражения почек был зарегистрирован у пациентов, получающих тенофовира дизопроксила фумарат в сочетании с ингибитором протеазы, усиленным ритонавиром или кобицистатом. Этим пациентам требуется тщательный мониторинг функции почек (см. раздел 4.5). У пациентов с факторами риска нарушения функции почек совместный прием тенофовира дизопроксила фумарата с усиленным ингибитором протеазы должен быть тщательно проанализирован.

Клиническая оценка применения тенофовира дизопроксила фумарата 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 MRP4, может изменяться в случае одновременного применения. При отсутствии крайней необходимости, одновременное применение лекарственных средств, которые выводятся одними и теми же путями почками, не рекомендуется. Если такого применения избежать невозможно, следует еженедельно наблюдать за функцией почек (см. раздел 4.5).

Нарушение функции почек

Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата 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 дизопроксила фумарата для пациентов с нарушенной функцией почек ограничены. По этой причине тенофовира дизопроксила фумарат необходимо применять, только если потенциальная польза от лечения превышает потенциальные риски. Применение тенофовира дизопроксила фумарата не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) и пациентам, которым необходим гемодиализ. Если недоступно другое лечение, можно изменить интервал между дозами и тщательно следить за функцией почек (см. разделы 4.2, 5.2).

Воздействие на костную ткань

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

В других исследованиях (проспективных и перекрестных) наиболее выраженные изменения МПК были обнаружены у пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат в составе схемы, содержавшей усиленный ингибитор протеазы. Пациентам с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

остеопорозом, имеющим высокий риск переломов, следует подбирать другие методы лечения.

Патологические изменения костной ткани (изредка ведущие к переломам) могут обусловливаться поражением проксимальных канальцев почек (см. раздел 4.8).

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

Заболевания печени

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

Данные относительно безопасности и эффективности приема тенофовира дизопроксила фумарата для пациентов с хроническим гепатитом В, с декомпенсированным циррозом печени и степенью > 9 по классификации Чайлд-Пью, ограничены. Такие пациенты могут иметь более высокий риск серьезных нежелательных 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 активности АЛТ в сыворотке крови. После начала антивирусного лечения у некоторых пациентов может повышаться активность АЛТ в плазме крови (см. раздел 4.8). У пациентов с компенсированным заболеванием печени повышение активности АЛТ в сыворотке крови обычно не сопровождается повышением концентрации билирубина в плазме 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 ВГВ 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 дизопроксила фумарата у пациентов с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита С или D отсутствуют.

Сопутствующая инфекция ВИЧ-1 и вирусом гепатита В: в связи с риском развития резистентности ВИЧ у пациентов с сопутствующей инфекцией ВИЧ/ВГВ тенофовира дизопроксила фумарат 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 активности АЛТ может быть частью положительного противовирусного ответа в отношении ВГВ на терапию тенофовира дизопроксила фумаратом (см. выше *«Обострение гепатита»).*

Применение с некоторыми препаратами, действующими на вирус гепатита С

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Масса тела и параметры метаболизма

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

Митохондриальные нарушения после внутриутробного воздействия

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

Синдром 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 и аутоиммунный гепатит), 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

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

Вспомогательные вещества

Препарат Тенофовир содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Тенофовир из-за наличия лактозы моногидрата в составе вспомогательных веществ.

Дети

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 тенофовира дизопроксила фумарат, 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 тенофовира дизопроксила фумаратом. Отмена лечения тенофовира дизопроксила фумаратом также должна быть рассмотрена в случае прогрессирующего снижения функции почек, когда ни одна другая причина не была определена.

Совместное применение и риск нефротоксичности

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

Нарушение функции почек

Противопоказано применять тенофовира дизопроксила фумарат у детей с нарушением функции почек (см. раздел 4.2). Не следует начинать терапию тенофовира дизопроксила фумаратом у детей с нарушением функции почек, а также необходимо отменить лечение у тех пациентов детского возраста, у которых нарушение функции почек развилось в течение терапии тенофовиром.

Воздействие на костную ткань

Тенофовир может стать причиной снижения МПК. Влияние изменения МПК, связанного с действием тенофовира дизопроксила фумарата на костную ткань в отдаленной перспективе и на риск переломов в будущем, в настоящее время неизвестно.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Одновременное применение не рекомендовано

Препарат Тенофовир не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира алафенамид.

Диданозин

Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.4 и таблицу 1).

Лекарственные средства, которые выводятся почками

Поскольку тенофовир выводится преимущественно почками, одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата с лекарственными препаратами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию путем транспортных белков hOAT 1, hOAT3 или MRP4 (например, с цидофовиром), может повышать концентрацию тенофовира в плазме крови и (или) лекарственных препаратов, принимаемых одновременно.

Необходимо избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, аминогликозидов, амфотерицина B, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2) (см. раздел 4.4).

Учитывая, что такролимус может влиять на функцию почек, рекомендуется тщательное наблюдение при его одновременном применении с тенофовира дизопроксила фумаратом

Другие взаимодействия

Взаимодействия между тенофовиром и другими лекарственными средствами представлены ниже в Таблице 1 (увеличение обозначено «↑», уменьшение – «↓», отсутствие изменений – «↔», два раза в сутки – «b.i.d.» и один раз в сутки – «q.d.»).

Таблица 1. Взаимодействие между тенофовира дизопроксила фумаратом и другими лекарственными препаратами

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям (доза в мг)	Влияние на уровень препарата, среднее процентное изменение AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-	Рекомендации относительно одновременного применения с тенофовира дизопроксила фумаратом 300 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	время»), C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови), C_{min} (минимальная концентрация в плазме крови)	
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ		
Антиретровирусные		
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/Ритонавир (300 q.d./100q.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 (см. раздел 4.4).
Лопинавир/Ритонавир (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Лопинавир/Ритонавир Нет существенного воздействия на параметры ФК лопинавира/ритонавира Тенофовир: AUC: ↑ 32 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51 %	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел 4.4).
Дарунавир/Ритонавир (300/100 b.i.d.)	Дарунавир: Нет существенного воздействия на параметры ФК	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	дарунавира/ритонавира Тенофовир: AUC: ↑ 22 % C_{min}: ↑ 37 %	явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел 4.4).
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Диданозин	Одновременное применение тенофовира и диданозина приводит к 40-60 % повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличить 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	Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	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.	
Адефовир	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Тенофовир противопоказано применять одновременно с адефовиром (см. раздел 4.4).
Энтекавир	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Не было клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении тенофовира с энтекавиром.
Противовирусные препараты для лечения хронического гепатита С (ХГС)		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 мг q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг q.d./200 мг)[1]	Ледипасвир: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир может усиливать нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом ледипасвир/софосбувир и фармакокинетическим усилителем (бустером) (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек, если отсутствуют другие варианты лечения (см. раздел 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир	Ледипасвир: AUC: ↔	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(90 мг/400 мг q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/ 200 мг q.d.)[1]	C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир может усиливать нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом ледипасвир/софосбувир и бустером (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек, если отсутствуют другие варианты лечения (см. раздел 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/	Ледипасвир: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Эмтрицитабин/Эфавиренз (300 мг/200 м/600 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Рилпивирин/Тенофовира дизопроксила фумарат/Эмтрицитабин (25 мг/300 мг/ 200 мг q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Долутегравир (50 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/ Эмтрицитабин (300 мг/ 200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Долутегравир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	
Велпатасвир/Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Атазанавир/Ритонавир (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/ 200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Велпатасвир: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Эмтрицитабин:	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов велпатасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом велпатасвир/софосбувир и бустером (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	
Велпатасвир/Софосбувир (100 мг/400 mg q.d.) + Дарунавир/Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/ 200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 % GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}:↔	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов велпатасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом велпатасвир/софосбувир и бустером (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	
Велпатасвир/Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Лопинавир/Ритонавир (800 мг/200 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/ 200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 % Лопинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: ↔	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов велпатасвир/софосбувир и лопинавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с препаратом велпатасвир/софосбувир и бустером (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Это сочетание следует использовать с осторожностью при частом контроле функции почек (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	
Велпатасвир/Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Ралтегравир (400 мг b.i.d) + Тенофовира дизопроксила фумарат/ Эмтрицитабин (300 мг/ 200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).
Велпатасвир/Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %	Одновременный прием препаратов велпатасвир/софосбувир и эфавиренз может снизить концентрации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

фумарат/Эмтрицитабин/Эфавиренз (300 мг/ 200 мг/600 мг q.d.)	GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 % Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	велпатасвира в плазме. Одновременный прием препарата велпатасвир/софосбувир с режимами терапии, включающими эфавиренз, не рекомендуется.
Велпатасвир/Софосбувир (100 мг/400 мг q.d.) + Рилпивирин/Тенофовира дизопроксила фумарат/ Эмтрицитабин (25 мг/300 мг/ 200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир:	Коррекция дозы не рекомендуется. Повышение экспозиции тенофовира может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Следует тщательно следить за функцией почек (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	
Велпатасвир/Воксилапревир /Софосбувир (100 мг/100 мг/ 400 мг+100 мг q.d.)[3] + Дарунавир (800 мг q.d.) + Ритонавир (100 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/Эмтрицитабин (300 мг/ 200 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Воксилапревир: AUC: ↑ 143 %	Повышение концентрации тенофовира в плазме при совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, препаратов велпатасвир/воксилапревир /софосбувир и дарунавир/ритонавир может усилить нежелательные реакции на тенофовира дизопроксила фумарат, в том числе нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при совместном применении с велпатасвиром/воксилапревиром/софосбувиром и бустером (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Комбинация должна использоваться с осторожностью, с частым

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ритонавир: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	мониторингом функции почек (см. раздел 4.4).
Софосбувир (400 мг q.d.) + Тенофовира дизопроксила фумарат/Эмтрицитабин/ Эфавиренз (300 мг/ 200 мг/600 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 % GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 % Эфавиренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Коррекция дозы не требуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Эмтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔	

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

[2] Основной циркулирующий метаболит софосбувира.

[3] Исследование проведено с добавлением 100 мг воксилапревира для достижения экспозиции воксилапревира, ожидаемой у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС).

N/A – не применимо.

Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами

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

Тенофовира дизопроксила фумарат следует принимать одновременно с пищей, поскольку пища повышает биодоступность тенофовира.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

Исследования показали, что тенофовир выделяется в грудное молоко. Данные о влиянии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

тенофовира на новорожденных/детей младшего возраста недостаточны. Поэтому препарат Тенофовир 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 клинических данных о влиянии тенофовира дизопроксила фумарата на фертильность. Исследования у животных не указывают на вредное воздействие тенофовира дизопроксила фумарата на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

ВИЧ-1 и гепатит В

Редко сообщалось о случаях нарушения функции почек, почечной недостаточности и нечасто о случаях проксимальной тубулопатии (в том числе синдрома Фанкони), которые иногда приводили к патологии костной ткани (редко – к переломам), у пациентов, принимавших тенофовира дизопроксила фумарат. Для пациентов, принимающих препарат Тенофовир, рекомендуется наблюдение за функцией почек (см. раздел 4.4).

ВИЧ-1

Нежелательные реакции при лечении тенофовира дизопроксила фумаратом 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.

Не рекомендуется одновременное применение препарата Тенофовир и диданозина, поскольку это может привести к повышению риска нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Гепатит В

Нежелательные реакции, в основном незначительные, при приеме тенофовира дизопроксила фумарата могут ожидаться почти у одной четверти пациентов. В клинических исследованиях с участием пациентов, инфицированных ВГВ, наиболее частой нежелательной реакцией на тенофовира дизопроксила фумарат 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 4.4).

Краткие сведения о нежелательных реакциях, связанных с приемом тенофовира дизопроксила фумарата, на основании клинического исследования и пострегистрационного анализа

Оценка нежелательных реакций на тенофовира дизопроксила фумарат основывается на данных по безопасности, полученных в ходе клинических исследований и пострегистрационного анализа. Все нежелательные реакции указаны в таблице 2.

Клинические исследования ВИЧ-1

Оценка нежелательных реакций по данным клинических исследований ВИЧ-1 основывается на результатах двух исследований, в рамках которых 653 пациента, ранее получавшие лечение, принимали тенофовира дизопроксила фумарат (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 нежелательных 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. Нежелательные реакции, которые наблюдались в течение 384-недельного непрерывного лечения, соответствовали профилю безопасности тенофовира дизопроксила фумарата. После первоначального снижения примерно на 4,9 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта) или 3,9 мл/мин/1,73м^2 (по формуле модификации диеты при почечных заболеваниях [MDRD]) по истечении первых 4 недель лечения скорость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ежегодного снижения почечной функции по сравнению с исходной, отмеченная у пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат, составила 1,41 мл/мин в год (по формуле (Кокрофта-Голта) или 0,74 мл/мин/1,73м^2 (по формуле MDRD).

Пациенты с декомпенсированным заболеванием печени

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

В группе тенофовира дизопроксила фумарата 7 % пациентов прекратили лечение в связи с нежелательными реакциями; 9 % пациентов на протяжении 48 недель имели подтвержденный повышенный сывороточный креатинин ≥ 0,5 мг/дл или подтвержденную концентрацию сывороточного фосфата < 2 мг/дл; статистически значимых отличий между группой комбинированного лечения на основе тенофовира дизопроксила фумарата и группой энтекавира не было. Через 168 недель у 16 % (7/45) пациентов из группы тенофовира дизопроксила фумарата, 4 % (2/45) из группы эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат и 14 % (3/22) из группы энтекавира наблюдалось нарушение переносимости. У 13 % (6/45) пациентов из группы тенофовира дизопроксила фумарата, 13 % (6/45) из группы эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат и 9 % (2/22) из группы энтекавира наблюдалось подтвержденное повышение сывороточного креатинина ≥ 0,5 мг/дл или подтвержденное снижение концентрации 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 дизопроксила фумарата, 11 % (5/45) в группе эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат и 14 % (3/22) в группе энтекавира. Доля печеночно-клеточного рака составила 18 % (8/45) в группе тенофовира дизопроксила фумарата, 7 % (3/45) в группе эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарата и 9 % (9/22) в группе энтекавира.

Пациенты с исходно большим количеством баллов по классификации Чайлд-Пью имели больший риск развития серьезных нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Пациенты с наличием резистентности ВГВ к ламивудину

В рандомизированном двойном слепом исследовании, в ходе которого 280 пациентов с резистентностью к ламивудину в течение 240 недель получали тенофовира дизопроксила фумарат (n = 141) или эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат (n = 139), новых нежелательных реакций на тенофовира дизопроксила фумарат выявлено не было.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции с потенциальной (или, как минимум, возможной) связью с лечением приводятся ниже по классам систем органов и частоте. В рамках каждой группы по частоте нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности.

Нежелательные реакции по частоте определяются как: *очень часто* (≥ 1/10); *часто* (≥ 1/100, но < 1/10); *нечасто* (≥ 1/1000, но < 1/100); *редко* (≥ 1/10000, но < 1/1000); *очень редко* (< 1/10000); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Таблица 2. Краткие данные о нежелательных реакциях, связанных с приемом тенофовира дизопроксила фумарата, на основании клинического исследования и пострегистрационного анализа.

Классы систем органов и частота	**Нежелательные реакции**
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	Гипофосфатемия[1]
Нечасто	Гипокалиемия[1]
Редко	Лактоацидоз
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головокружение
Часто	Головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	Диарея, рвота, тошнота
Часто	Боль в животе, вздутие, метеоризм
Нечасто	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
Редко	Жировая дистрофия печени, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	Кожная сыпь
Редко	Ангионевротический отек
Нарушения со стороны мышечной, скелетной 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]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Повышение концентрации креатинина, проксимальная почечная тубулопатия (в том числе синдром Фанкони)
Редко	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз, нефрит (в том числе острый интерстициальный нефрит)[2], нефрогенный несахарный диабет
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	Астения
Часто	Усталость

[1] Нежелательная реакция может возникнуть как следствие проксимальной тубулопатии. Не считается, что она причинно связана с тенофовира дизопроксила фумаратом при отсутствии этого заболевания.

[2] Нежелательная реакция была установлена во время пострегистрационного исследования, но не наблюдалась во время рандомизированных контролируемых клинических исследований или программы расширенного доступа к тенофовира дизопроксила фумарату. Категория частоты была установлена по статистическим расчетам на основе общего количества пациентов, принимавших тенофовира дизопроксила фумарат в рамках рандомизированных контролируемых исследований и программы расширенного доступа (n = 7319).

Описание отдельных нежелательных реакций

ВИЧ-1 и гепатит В

Нарушение функции почек

Поскольку тенофовир может привести к нарушению работы почек, рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел 4.4). Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала, или отмечалось улучшение после отмены тенофовира дизопроксила фумарата. Тем не менее, у некоторых пациентов отмена тенофовира дизопроксила фумарата 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 дизопроксила фумарата (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ВИЧ-1

Взаимодействие с диданозином

Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина не рекомендуется, так как это приводит к повышению системной экспозиции диданозина на 40-60 %, что может увеличить риск возникновения нежелательных реакций, связанных с диданозином (см. раздел 4.5). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом.

Параметры метаболизма

При антиретровирусной терапии может увеличиться масса тела и могут повыситься концентрации липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

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, аутоиммунный гепатит); 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 4.4).

Гепатит В

Обострение гепатита во время лечения

В рамках исследований среди пациентов, которые ранее не принимали нуклеозидные аналоги, повышение активности 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 тенофовира дизопроксила фумаратом. Подъем активности АЛТ, медиана времени до появления которого составляла 8 недель, в дальнейшем исчезал на фоне продолжающегося лечения. В большинстве случаев такое повышение активности АЛТ было связано с уменьшением вирусной нагрузки > 2 log10 копий/мл, которое предшествовало или совпадало с повышением активности АЛТ. Во время лечения рекомендуется периодически контролировать функцию печени (см. раздел 4.4).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Обострение гепатита после отмены лечения

У пациентов, инфицированных ВГВ, после прекращения приема препаратов, активных в отношении ВГВ, возникали клинические и лабораторные признаки обострения гепатита (см. раздел 4.4).

Другие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Исследование применения тенофовира дизопроксила фумарата среди пациентов в возрасте старше 65 лет не проводилось. Пациенты пожилого возраста в большей степени склонны иметь пониженную почечную функцию, поэтому во время лечения тенофовира дизопроксила фумаратом этой популяции необходимо соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку прием тенофовира дизопроксила фумарата может привести к поражению почек, рекомендуется внимательно контролировать функцию почек у взрослых пациентов с нарушением функции почек, принимающих препарат Тенофовир (см. раздел 4.2 и раздел 4.4).

Противопоказано применять тенофовира дизопроксила фумарат у детей от 12 до 18 лет с нарушением функции почек (см. раздел 4.2 и раздел 4.4).

Дети

ВИЧ-1

Оценка нежелательных реакций основана на двух рандомизированных исследованиях, в которые было включено 184 ребенка, инфицированных ВИЧ-1 (возраст от 2 до < 18 лет) и получавших тенофовира дизопроксила фумарат (n = 93) или плацебо/активный препарат сравнения (n = 91) в сочетании с другими антиретровирусными препаратами в течение 48 недель. Нежелательные реакции, которые наблюдались у детей, получавших терапию тенофовира дизопроксила фумаратом, соответствовали тем, что наблюдались в клинических исследованиях тенофовира дизопроксила фумарата у взрослых (см. разделы 4.8, 5.1).

У детей наблюдались случаи снижения МПК, у ВИЧ-1-инфицированных подростков значения Z-критерия МПК были ниже на фоне лечения тенофовира дизопроксила фумаратом по сравнению с группой, получавшей плацебо. У ВИЧ-1-инфицированных детей значения Z-критерия МПК были ниже в группе, переведенной на прием тенофовира дизопроксила фумарата, по сравнению с группой, продолжавшей лечение по схеме со ставудином или зидовудином (см. раздел 4.4 и раздел 5.1.).

В одном исследовании 8 из 89 детей (9,0 %), получавших тенофовира дизопроксила

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

фумарат (медиана воздействия тенофовира дизопроксила фумарата – 331 неделя), прекратили прием препарата из-за нежелательных реакций со стороны почек. У пяти пациентов (5,6 %) результаты лабораторных исследований клинически соответствовали проксимальной тубулопатии. 4 из них прекратили прием тенофовира дизопроксила фумарат. У семи пациентов расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла от 70 до 90 мл/мин/1,73 м^2. У 3 из них произошло клинически значимое снижение расчетной СКФ, которая вновь повысилась после отмены тенофовира дизопроксила фумарата.

Хронический гепатит В

Оценка нежелательных 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 фумаратом (n = 52) или плацебо (n = 54) в течение 72 недель. Нежелательные реакции, которые наблюдались у детей, получавших тенофовира дизопроксила фумарат, соответствовали тем, что наблюдались в клинических исследованиях тенофовира дизопроксила фумарата у взрослых.

Уменьшение МПК наблюдалось у детей, инфицированных ВГВ. Z-критерий МПК, наблюдаемый у пациентов, которые получали тенофовир, был ниже, чем таковой у пациентов, которые получали плацебо (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Код АТХ: J05AF07

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Тенофовира дизопроксила фумарат – это фумаратная соль пролекарства тенофовира дизопроксила. Тенофовира дизопроксил всасывается и преобразуется в действующее 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 MT-4.

Резистентность ВИЧ

Штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к тенофовиру и мутацией K65R в гене обратной транскриптазы были выделены *in vitro* и у некоторых пациентов. Следует избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, у которых обнаружены штаммы с мутацией K65R (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»). Кроме того, под воздействием тенофовира происходит селекция штаммов с заменой K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, что приводит к незначительному снижению чувствительности к тенофовиру.

Активность против ВГВ

Активность против ВГВ in vitro

Антивирусную активность тенофовира против ВГВ *in vitro* оценивали на клеточной линии HepG2 2.2.15. Значения EC_{50} для тенофовира находились в пределах от 0,14 до 1,5 мкмоль/л, а значения CC_{50} (50 % цитотоксичная концентрация) превышали 100 мкмоль/л.

Резистентность ВГВ

Не было обнаружено мутаций в полимеразе ВГВ, связанных с резистентностью к тенофовира дизопроксила фумарату. В клеточных моделях, варианты ВГВ экспрессирующие замещения rtV173L, rtL180M и rtM2041/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, rtTI84G, 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Абсорбция

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 приводил 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 плазме 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 плазме 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.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* показали, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами изоферментов 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

Элиминация

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 почками. 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.

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

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

Раса

Не проводилось специфических исследований фармакокинетики у различных этнических групп.

Пациенты с нарушением функции почек

Параметры фармакокинетики тенофовира определялись после введения разовой дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата 40 взрослым пациентам, не имеющим инфекции ВИЧ и ВГВ с нарушением функции почек различной степени, которые определялись соответственно исходному значению КК (функция почек не нарушена, если КК > 80 мл/мин, легкое нарушение –– если КК составляет 50-79 мл/мин, умеренно выраженное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 2185 (12 %) нг × ч/мл у лиц с КК > 80 мл/мин до, соответственно, 3064 (30 %) нг × ч/мл, 6009 (42 %) нг × ч/мл и 15985 (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 фумарата был изменен у взрослых пациентов с КК < 50 мл/мин или у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и нуждающихся в диализе. Фармакокинетика тенофовира у пациентов без гемодиализа с КК < 10 мл/мин и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, контроль состояния которых осуществляется путем перитонеального или других форм диализа, не исследовалась.

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

Пациенты с нарушением функции печени

Разовая доза 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата принималась пациентами, не инфицированными ВИЧ и ВГВ, с нарушением функции печени различной степени, определяемым по классификации Чайлд-Пью. У пациентов с нарушением функции печени 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 печени 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

часов, тогда как в МКПК, стимулированных фитогемагглютинином – примерно 10 часов.

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 детей, получавших суточные дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата внутрь, соответствовала 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 ВГВ, которые получали пероральную суточную дозу 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, соответствовала экспозициям, которые были достигнуты у взрослых, получавших разовые суточные дозы 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Лактозы моногидрат (сахар молочный)
- Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102)
- Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)
- Кроскармеллоза натрия
- Крахмал прежелатинизированный
- Магния стеарат

Состав оболочки:

- Поливиниловый спирт
- Макрогол-4000
- Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 ºС.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 5, 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 20, 30, 40, 50, 60 или 100 таблеток в банку из полиэтилентерефталата или банку полипропиленовую, укупоренную крышкой из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или крышкой полипропиленовой с системой «нажать-повернуть» или крышкой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2024 № 648
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тенофовир доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.