Инструкция по применению
Вирфотен таблетки 300 мг 30 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Фармасинтез
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Тенофовир
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 300 мг



Описание

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-коричневого до коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Действующее вещество

Тенофовир

Состав

Действующее вещество: Тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг Вспомогательные вещества: Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит: Ядро: карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) - 33,0 мг, натрия стеарил фумарат - 11,8 мг, кроскармеллоза натрия - 42,0 мг, лактозы моногидрат - 72,0 мг, гипромеллоза Е-15 - 9,6 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 131,6 мг. Готовая водорастворимая пленочная оболочка - 18,0 мг. (Состав оболочки: гипромеллоза - 74,2%, макрогол 6000- 14,3%, диоксид титана - 3,5%, тальк - 2,3%, краситель железа оксид красный - 1,4%, краситель железа оксид желтый - 4,3%).

Форма выпуска

Таблетки

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 быезро 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 Cmax, AUC и Cmin 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 Cmax - приблизительно на 14%. После первой дозы тенофовира дизопроксила фумарата, полученной после приема богатой жирами пищи, медианное значение Cmax 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 Cmax и AUCtau 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 %) нгч/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 Cmin 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 Cmax 1032 нг/мл и среднего значения AUC0-48 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, 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 Cmax и AUC0-∞ 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

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 нуклеоздным ингибиторам обратной транскриптазы, или токсичности, исключающей возможность использования антиретровирусных препаратов первой линии. Гепатит В Лечение хронического гепатита В у взрослых с: компенсированным заболеванием печени с 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.

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 тенофовира 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 для лечения ВИЧ и хронического гепатита В - 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 составляет 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 Вирфотен можно принять сразу после ее растворения в приблизительно 100 мл воды, апельсинового или виноградного сока. Хронический гепатит В: в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела ⩾ 35 кг рекомендованная доза препарата 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 препарат 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 у пациента возникла рвота, следует принять еще 1 дозу. Если рвота у пациента возникла более чем через 1 час после приема препарата, то еще 1 дозу 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 (КК50-80 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 препарата в дозе 300 мг 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 у 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 тенофовира, так как после отмены препарата есть риск обострения гепатита.

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 сдругими 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.

Применение при беременности и кормлении грудью

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 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 данных о влиянии тенофовира на фертильность у людей. Исследования у животных не указывают на вредное воздействие тенофовира на фертильность.

Побочные действия

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 тенофовир, 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 тенофовира 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 Вис 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 некомпенсированным 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 > 0,5 мг/дл или подтвержденную концентрацию сывороточного фосфата 0,5 мг/дл или подтвержденная концентрация сывороточного фосфата < 2 мг/дл. На 168-й неделе в данной популяции пациентов с декомпенсированной печеночной недостаточностью уровень смертности составил 13% (6/45) в группе тенофовира, 11% (5/45) в группе эмтрицитабин + тенофовир и 14% (3/22) в группе энтекавира. Доля печеночноклеточного 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 педель 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). Описание отдельных побочных реакции ВИЧ-1 и гепатит В Нарушение функции почек Поскольку тенофовир может привести к нарушению работы почек рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел "Особые указания"). Проксимальная тубулопатия как правило исчезала или 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 гипертриглицеридсмия 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 26% 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 log10 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 фумарата (n = 52) или плацебо (n = 54) в течение 72 недель. Побочные реакции которые наблюдались у детей получавших тенофовир соответствовали тем что наблюдались в клинических исследованиях тенофовира у взрослых. Уменьшение МПК наблюдалось у детей инфицированных вирусом гепатита В. Z-критерий МПК наблюдаемый у пациентов которые 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 пациентов данной возрастной категории необходимо соблюдать особую осторожность. Пациенты с нарушением функции почек Поскольку прием тенофовира

может привести к поражению почек рекомендуется внимательно контролировать функцию почек у взрослых пациентов с нарушением функции почек принимающих препарат. Противопоказано 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 препаратами

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. Одновременное применение не рекомендовано: Тенофовир противопоказано применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовир. Тенофовир противопоказано применять одновременно с адефовиром. Диданозин: одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется. 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 B, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2). 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: Тенофовир + Атазанавир/Ритонавир (300мг с сутки + 300мг /100мг в сутки). Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира

может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек. Тенофовир + Лопинавир/Ритонавир (300мг с сутки + 400мг/100мг в сутки). Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек. Тенофовир + Дарунавир/Ритонавир (300мг с сутки + 300мг/100мг в сутки). Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек. Тенофовир + 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 400мг 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 250мг, 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. Тенофовир + Адефовир. Тенофовир противопоказано применять одновременно с адефовиром. Тенофовир + Энтекавир. 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 Препарат противопоказано применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовир. Тенофовир противопоказано 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 9 по классификации Чайлд-Пью, ограничены. Такие пациенты могут иметь более высокий риск серьезных побочных реакций со стороны печени и почек. Вследствие этого необходимо тщательно контролировать параметры гепатобилиарной системы и функции почек у данной категории пациентов. Обострение гепатита Обострение во время лечения

Спонтанные обострения хронического гепатита В являются относительно частыми и характеризуются временным повышением уровня 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 симптомы со стороны системы пищеварения легкой степени (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 нарушений. 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 управлять трансп. ср. и мех.: Не проводилось специальных исследований по изучению влияния тенофовира на способность управлять автотранспортом и использовать механизмы. Пациентов следует проинформировать о наличии сообщений о головокружении при лечении тенофовиром. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности, на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.