ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВІРЕАД®

(VIREAD®)

***Склад*:**

діюча речовина: тенофовіру дизопроксилу фумарат;

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

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований; натрію кроскармелоза; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат; Opadry II White 32K18425 (лактоза, моногідрат; гіпромелоза 2910; титану діоксид (Е 171); триацетин).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, мигдалеподібної форми, з тисненням «GILEAD» та «4331» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

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

Код АТХ J05A F07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Тенофовіру дизопроксилу фумарат – це фумаратна сіль пропрепарату тенофовіру дизопроксилу. Тенофовіру дизопроксил всмоктується та перетворюється на активну речовину тенофовір, що є аналогом нуклеозид монофосфату (нуклеотид). Потім тенофовір перетворюється на активний метаболіт, тенофовіру дифосфат, що є обов’язковим закінченням ланцюжка, за допомогою конструктивно експресованих

клітинних ферментів. Тенофовіру дифосфат має внутрішньоклітинний період напіввиведення 10 годин в активованому стані та 50 годин в стані спокою в мононуклеарних клітинах периферійної крові (peripheral blood mononuclear cells – PBMCs). Тенофовіру дифосфат інгібує ВІЛ-1 зворотну транскриптазу та HBV полімеразу шляхом конкуренції прямого зв'язування з природним субстратом деоксирибонуклеотиду та обривом ДНК-ланцюжка після приєднання до ДНК. Тенофовіру дифосфат є слабким інгібітором клітинних полімераз α, β та γ. В аналізах *in vitro* тенофовір за концентрацій до 300 мкмоль/л також не впливав на синтез мітохондріальної ДНК або утворення молочної кислоти.

Дані, що стосуються вірусу ВІЛ.

Противірусна активність відносно ВІЛ in vitro. Концентрація тенофовіру, необхідна для 50% інгібування (EC_{50}) лабораторного штаму дикого типу ВІЛ-$1_{ШВ}$, становить 1–6 мкмоль/л в лініях лімфоїдних клітин та 1,1 мкмоль/л проти основного ВІЛ-1 підтипу В ізолятів в PBMCs. Тенофовір також є активним проти ВІЛ-1 підтипів A, C, D, E, F, G та O та проти $ВІЛ_{BaL}$ в основних моноцитах/макрофагах. Тенофовір проявляє активність *in vitro* проти ВІЛ-2 з EC_{50} 4,9 мкмоль/л в клітинах MT-4.

Резистентність. Штами ВІЛ-1 зі зменшеною сприйнятливістю до тенофовіру та мутація K65R в зворотній транскриптазі були відібрані *in vitro* та у деяких пацієнтів. Слід уникати застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам, яких вже лікували антиретровірусними препаратами, зі штамами, що мають мутацію K65R (див. розділ «Особливості застосування»). Крім того, дія тенофовіру на заміщення K70E у ВІЛ-1 зворотній транскриптазі призводить до низького рівня зниженої чутливості до тенофовіру.

В клінічних дослідженнях у пацієнтів, які вже лікувалися, оцінювали анти-ВІЛ активність тенофовіру дизопроксилу (фумарату) в дозі 245 мг проти штамів ВІЛ-1 з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів. Отримані результати вказують на те, що пацієнти, у яких ВІЛ пройшов 3 або більше мутацій, пов'язаних з тимідин-аналогом (thymidine-analogue associated mutations – TAM), що включали або M41L, або L210W мутацію зворотної транскриптази, показували зменшену реакцію на лікування за допомогою тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату) в дозі 245 мг.

Дані, що стосуються вірусу гепатиту В (HBV).

Противірусна активність відносно HBV in vitro. Антивірусна активність *in vitro* тенофовіру проти HBV оцінювалась в клітинній лінії HepG2 2.2.15. Показники EC_{50} для тенофовіру були у межах від 0,14 до 1,5 мкмоль/л, а показники CC_{50} (50% концентрація цитотоксичності) > 100 мкмоль/л.

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

EC_{50}, кратними 1,5, у порівнянні з чутливістю «дикого» вірусу.

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

У дослідженні (GS-US-174-0144) 89 HBeAg-негативних і -позитивних пацієнтів віком від 2 до < 12 років з хронічним гепатитом В отримували 6,5 мг/кг тенофовіру дизопроксилу, максимальна доза – 245 мг (n = 60), або плацебо (n = 29) один раз на добу протягом 48 тижнів. Суб'єкти, які раніше не отримували тенофовіру дизопроксил, мали ДНК HBV > 105 копій/мл (~ 4,2 log10 МО/мл) та АЛТ > 1,5 × верхньої межі норми (ВМН) під час скринінгу. На 48 тижні 77 % (46 з 60) пацієнтів у групі лікування тенофовіру дизопроксилом і 7 % (2 з 29) пацієнтів у групі плацебо мали ДНК HBV < 400 копій/мл (69 МО/мл). У 66 % (38 з 58) пацієнтів у групі тенофовіру дизопроксилу нормалізувався показник АЛТ на 48 тижні порівняно з 15 % (4 з 27) у групі плацебо. Двадцять п'ять відсотків (14 з 56) пацієнтів у групі тенофовіру дизопроксилу та 24 % (7 з 29) пацієнтів у групі плацебо досягли сероконверсії HBeAg на 48 тижні.

Відповідь на лікування тенофовіру дизопроксилом була порівнянною у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, і пацієнтів, які отримували лікування: 76 % (38/50) і 80 % (8/10) пацієнтів відповідно.

Відповідь на лікування тенофовіру дизопроксилом також була подібною у пацієнтів, які були HBeAg-негативними, та у тих, хто був HBeAg-позитивним на початковому етапі: 77 % (43/56) HBeAg-позитивних і 75,0 % (3/4) HBeAg-негативних пацієнтів досягли ДНК HBV < 400 копій/мл (69 МО/мл) на 48-му тижні. Загалом реакція на лікування тенофовіру дизопроксилом була подібною для генотипів A, B, C і E [75–100 % суб'єктів досягли ДНК HBV < 400 копій/мл (69 МО/мл) на 48 тижні] з нижчим рівнем відповіді у особи з інфекцією генотипу D (55 %).

Після принаймні 48 тижнів сліпого рандомізованого лікування кожен суб'єкт міг перейти на відкрите лікування тенофовіру дизопроксилом до 192 тижня. Після 48 тижня вірусологічне пригнічення підтримувалося для тих, хто отримував тенофовіру дизопроксил під час сліпого та відкритого періодів випробування (група TDF-TDF): 83,3 % (50/60) суб'єктів у групі TDF-TDF мали ДНК HBV < 400 копій/мл (69 МО/мл) на 192 тижні. Серед суб'єктів, які в першому періоді отримували плацебо, частка суб'єктів з ДНК HBV < 400 копій/мл різко зросла після лікування тенофовіру дизопроксилом (група PLB-TDF): 62,1 % (18/29) суб'єктів у групі PLB-TDF мали ДНК HBV < 400 копій/мл на 192 тижні. Частка суб'єктів з нормалізацією показника АЛТ на 192 тижні в групах TDF-TDF і PLB-TDF становила 79,3 % і 59,3 % відповідно. Подібні відсотки суб'єктів у групах TDF-TDF і PLB-TDF (33,9 % і 34,5 % відповідно) мали сероконверсію HBeAg протягом 192 тижня. Жоден суб'єкт із обох груп лікування не відчував сероконверсії HBsAg на 192 тижні. Показники відповіді на лікування тенофовіру дизопроксилом на 192 тижні підтримували для всіх генотипів A, B і C (80–100 %) у групі TDF-TDF. На 192 тижні все ще спостерігається нижчий рівень відповіді у суб'єктів із інфекцією генотипу D (77 %), але з покращенням порівняно з результатами на 48 тижні (55 %).

Фармакокінетика.

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

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

Всмоктування

Після перорального введення ВІЛ-інфікованим пацієнтам тенофовіру дизопроксилу фумарат швидко всмоктується та перетворюється на тенофовір. Після багаторазового застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з їжею у ВІЛ-інфікованих пацієнтів середні (коефіцієнт варіації, % [CV, %]) значення C_{max}, AUC_0 та C_{min} тенофовіру становили 326 (36,6%) нг/мл, 3 324 (41,2%) нг·год/мл та 64,4 (39,4%) нг/мл відповідно. Максимальна концентрація тенофовіру спостерігається в сироватці крові в межах 1 години після застосування натще та в межах 2 годин, якщо його приймати з їжею. При пероральному прийомі тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтами натще біодоступність становила приблизно 25%. Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з багатою на жири їжею підвищувало пероральну біодоступність, при цьому значення AUC тенофовіру збільшувалося приблизно на 40%, а C_{max} – приблизно на 14%. Після першої дози тенофовіру дизопроксилу фумарату, отриманої після багатої на жири їжі, медіанне значення C_{max} в сироватці становило від 213 до 375 нг/мл. Проте прийом тенофовіру дизопроксилу фумарату з легкою їжею не мав істотного впливу на фармакокінетику тенофовіру.

Розподіл

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

Біотрансформація

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

Виведення

Тенофовір головним чином виводиться нирками як шляхом фільтрації, так і активною тубулярною транспортною системою, при цьому після внутрішньовенного введення приблизно 70–80% дози виводиться в незміненому вигляді із сечею. Загальний кліренс становить

приблизно 230 мл/год/кг (приблизно 300 мл/хв); нирковий кліренс – приблизно 160 мл/год/кг (близько 210 мл/хв), що перевищує швидкість гломерулярної фільтрації. Це вказує на те, що тубулярна секреція є важливою частиною виведення тенофовіру. Після перорального прийому остаточний період напіввиведення тенофовіру становить від 12 до 18 годин.

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

Лінійність/нелінійність

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

Вік

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

Стать

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

Етнічна належність

Фармакокінетика у різних етнічних групах спеціально не досліджувалася.

Застосування дітям (віком від 12 до < 18)

ВІЛ-1. Стаціонарні фармакокінетичні показники тенофовіру оцінювались у 8 ВІЛ-інфікованих пацієнтів віком від 12 до < 18 років з масою тіла ≥ 35 кг. Середній показник (± СВ) C_{max} становив 0,38±0,13 мкг/мл, AUC_{tau} – 3,39±1,22 мкг·год/мл. Експозиція тенофовіру у пацієнтів віком від 12 до < 18 років, що отримували щоденно 245 мг тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату), була подібною до експозиції у дорослих пацієнтів, які отримували щоденно 245 мг тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату)

Хронічний гепатит В. Вплив тенофовіру в стабільному стані на HBV-інфікованих пацієнтів (віком від 12 до < 18 років), які отримували одну пероральну дозу тенофовіру дизопроксилу 245 мг (у вигляді фумарату), був подібний до такого у дорослих, які отримали одну пероральну дозу тенофовіру дизопроксилу 245 мг (у вигляді фумарату).

За участю дітей віком до 12 років та дітей з порушенням функції нирок фармакологічні дослідження застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату в лікарській формі таблеток не проводилися.

Ниркові порушення

Параметри фармакокінетики тенофовіру визначалися після застосування разової дози 245 мг тенофовіру дизопроксилу 40 неінфікованим ВІЛ та HBV пацієнтам з нирковими

порушенням різного ступеня, що визначалися відповідно до вихідного значення кліренсу креатиніну (нормальна функція нирок – CrCl > 80 мл/хв; легкі порушення – CrCl 50–79 мл/хв; помірні –CrCl 30–49 мл/хв та тяжкі – CrCl 10–29 мл/хв). Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (CrCl > 80 мл/хв) середня експозиція (% CV) тенофовіру збільшилася з 2 185 (12%) нг·год/мл до відповідно 3 064 (30%) нг·год/мл, 6 009 (42%) нг·год/мл та 15 985 (45%) нг·год/мл у пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок. Очікується, що збільшення інтервалу між введенням препарату призведе до більш високих пікових концентрацій в плазмі крові та менших рівнів C_{min} у пацієнтів з нирковими порушеннями порівняно з пацієнтами, що мають нормальну функцію нирок. Клінічне значення цього невідоме.

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

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

Фармакокінетика тенофовіру у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі (кліренс креатиніну < 10 мл/хв), та у пацієнтів з ESRD, стан яких контролюється шляхом перитонеального або іншими формами діалізу, не досліджувалася.

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

Печінкові порушення

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

Внутрішньоклітинна фармакокінетика

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекція ВІЛ-1

Таблетки препарату Віреад для лікування ВІЛ-1-інфікованих дорослих пацієнтів призначають у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами.

Таблетки препарату Віреад призначають для лікування ВІЛ-1-інфікованих дітей віком від 12 до < 18 років з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) або токсичністю, що виключають застосування лікарських засобів першої лінії.

Вибір препарату Віреад для лікування ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, які проходили лікування антиретровірусними препаратами, повинен засновуватися на індивідуальних даних тестування вірусної резистентності та/або історії лікування пацієнтів.

Гепатит В

Препарат Віреад призначений для лікування хронічного гепатиту В у дорослих із:

· компенсованим захворюванням печінки, з ознаками активної реплікації вірусу, постійним підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) в сироватці крові та гістологічним проявом активного запалення та/або фіброзу (див. розділ «Фармакодинаміка»);

· підтвердженням ламівудинорезистентного гепатиту В (див. розділи «Побічні реакції» і «Фармакодинаміка»);

· декомпенсованим захворюванням печінки (див. розділи «Побічні реакції», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Препарат Віреад призначений для лікування хронічного гепатиту В у дітей віком від 12 до < 18 років з:

· компенсованим захворюванням печінки, ознаками активного захворювання імунної системи, тобто активної реплікації вірусу, і постійним підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) в сироватці крові або гістологічним проявом активного запалення середнього або тяжкого ступеня та/або фіброзу. Інформацію щодо рішення про початок лікування пацієнтів дитячого віку див. у розділах «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка».

Протипоказання.

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

Дитячий вік до 12 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проведено тільки за участю дорослих.

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

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

Віреад не слід застосовувати одночасно з адефовіру дипівоксилом.

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

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

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

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

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

Таблиця 1

Взаємодії між тенофовіру дизопроксилу фумаратом та іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ		
Антиретровірусні		
Інгібітори протеази		
Атазанавір/ритонавір (300 q.d./100 q.d.)	Атазанавір: AUC: ↓ 25% C_{max}: ↓ 28% C_{min}: ↓ 26% Тенофовір: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція тенофовіру може посилювати пов’язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід уважно спостерігати за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Лопінавір/ритонавір (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Лопінавір/ритонавір. Немає істотного впливу на параметри ФК лопінавіру/ритонавіру. Тенофовір: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51%	Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід уважно спостерігати за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).
Дарунавір/ритонавір (300/100 b.i.d.)	Дарунавір. Немає істотного впливу на параметри ФК дарунавіру/ритонавіру. Тенофовір: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід уважно спостерігати за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (nucleoside reverse transcriptase inhibitors – NRTI)		
Диданозин	Одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину призводить до 40–60% підвищення системної експозиції диданозину.	Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину не рекомендується. (див. розділ «Особливості застосування»). Підвищення системної експозиції диданозину може збільшувати ризик пов'язаних з диданозином несприятливих явищ. Повідомлялося про нечасті, іноді летальні, випадки панкреатиту та лактоацидозу. Одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину в дозі 400 мг на добу було пов'язано зі значним зменшенням кількості клітин CD4, можливо, у зв'язку з міжклітинною взаємодією, що підвищує рівень фосфорильованого (тобто активного) диданозину. Зменшення дози диданозину до 250 мг, що вводиться разом з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, було пов'язане з повідомленнями про високу частоту вірусологічно невдалого лікування при кількох досліджених комбінаціях для лікування ВІЛ-1-інфекції.
Адефовіру дипівоксил	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід вводити одночасно з адефовіру дипівоксилом (див. розділ «Особливості застосування»).
Ентекавір	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Не було клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій, якщо тенофовіру дизопроксилу фумарат вводився одночасно з ентекавіром.
Антивірусні препарати при гепатиті типу С		

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) атазанавір/ритонавір (300 мг q.d./100 мг q.d.) емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)[1]	Ледіпасвір: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Атазанавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ритонавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, ледіпасвіру/софосбувіру та атазанавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпеку тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з ледіпасвіром/софосбувіром та фармакокінетичним підсилювачем (наприклад ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено. Цю комбінацію потрібно використовувати за умови частого контролю за функцією нирок, якщо інші варіанти лікування відсутні (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) дарунавір/ритонавір (800 мг q.d./100 мг q.d.) емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)[1]	Ледіпасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувір: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Дарунавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, ледіпасвіру/софосбувіру та дарунавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпеку тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з ледіпасвіром/софосбувіром та фармакокінетичним підсилювачем (наприклад ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено. Цю комбінацію потрібно використовувати за умови частого контролю за функцією нирок, якщо інші варіанти лікування відсутні (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) ефавіренз/емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)	Ледіпасвір: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ефавіренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ураження нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).
Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) емтрицитабін/рилпівірин/ тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/25 мг/300 мг q.d.)	Ледіпасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпівірин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ураження нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Ледіпасвір/софосбувір (90 мг/400 мг q.d.) долутегравір (50 мг q.d.) емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ледіпасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Долутегравір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ураження нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) атазанавір/ритонавір (300 мг q.d./100 мг q.d.) емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)[1]	Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Велпатасвір: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Атазанавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ритонавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, софосбувіру/велпатасвіру та атазанавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпеку тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з софосбувіром/велпатасвіром та фармакокінетичним підсилювачем (наприклад ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено. Цю комбінацію потрібно використовувати за умови частого контролю за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) дарунавір/ритонавір (800 мг q.d./100 мг q.d.) емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)[1]	Софосбувір: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Дарунавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, софосбувіру/велпатасвіру та дарунавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпеку тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з софосбувіром/велпатасвіром та фармакокінетичним підсилювачем (наприклад ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено. Цю комбінацію потрібно використовувати за умови частого контролю за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) лопінавір/ритонавір (800 мг/200 мг q.d.) емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Лопінавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, софосбувіру/велпатасвіру та лопінавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпеку тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з софосбувіром/велпатасвіром та фармакокінетичним підсилювачем (наприклад ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено. Цю комбінацію потрібно використовувати за умови частого контролю за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) ралтегравір (400 мг b.i.d.) емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ралтегравір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ураження нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Софосбувір/велпатасвір/ воксилапревір (400 мг/100 мг/ 100 мг 100 мг q.d.)[3] дарунавір (800 мг q.d.) ритонавір (100 мг q.d.) емтрицитабін/тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 30% C_{min}: N/A GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Велпатасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Воксилапревір: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Дарунавір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ритонавір: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Підвищена концентрація тенофовіру в плазмі внаслідок одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату, софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру та дарунавіру/ритонавіру може посилювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ниркові розлади. Безпеку тенофовіру дизопроксилу фумарату при застосуванні з софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром та фармакокінетичним підсилювачем (наприклад ритонавіром або кобіцистатом) не встановлено. Цю комбінацію потрібно використовувати за умови частого контролю за функцією нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в міліграмах)	**Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна AUC, C_{max}, C_{min}**	**Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, 300 мг**
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) ефавіренз/емтрицитабін/ тенофовіру дизопроксилу фумарат (600 мг/200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвір: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Ефавіренз: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Очікується, що одночасне застосування софосбувіру/велпатасвіру та ефавірензу знизить концентрацію в плазмі велпатасвіру. Не рекомендується супутнє введення софосбувіру/велпатасвіру як частини схем лікування, що містять ефавіренз.
Софосбувір/велпатасвір (400 мг/100 мг q.d.) емтрицитабін/рилпівірин /тенофовіру дизопроксилу фумарат (200 мг/25мг/300 мг q.d.)	Софосбувір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпівірин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	Коригування дози не рекомендується. Збільшення дози тенофовіру може посилити побічні реакції, пов'язані з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, включаючи ураження нирок. Функцію нирок слід ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

[2] Переважаючий циркулюючий метаболіт софосбувіру.

[3] Дослідження проводилося з додатковою дозою воксилапревіру 100 мг для досягнення експозицій воксилапревіру, очікуваних у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С.

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

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

Особливості застосування.

Загальні

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

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

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

- Віреад не слід застосовувати з іншими лікарськими засобами, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат або тенофовіру алафенамід.

- Віреад не слід застосовувати одночасно з адефовіру дипівоксилом.

- Не рекомендується одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину (див.розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Потрійна терапія з нуклеозидами/нуклеотидами

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

Вплив на нирки та кістки у дорослих

Вплив на функцію нирок

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

Контроль функції нирок

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

Лікування захворювань нирок

Якщо рівень фосфату у сироватці крові < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) або кліренс креатиніну зменшений до < 50 мл/хв, у будь-якого дорослого пацієнта, який отримує тенофовіру дизопроксилу фумарат, слід провести повторну оцінку функції нирок протягом 1 тижня, включаючи визначення рівня глюкози в крові, калію в крові та концентрації глюкози в сечі (див. розділ «Побічні реакції», проксимальна тубулопатія). Потрібно також розглянути необхідність відміни лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом для дорослих пацієнтів зі

зменшенням кліренсу креатиніну до < 50 мл/хв або зменшенням рівня фосфату в сироватці крові до < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Переривання лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом також слід розглядати в разі прогресуючого зниження функції нирок, якщо не було виявлено жодної іншої причини.

Одночасне застосування і ризик ниркової токсичності

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

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

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

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

Порушення функції нирок

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

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

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

Вплив на кістки

Кісткові аномалії, такі як остеомаляція, що можуть проявлятися у вигляді постійного або наростаючого болю в кістках і які нечасто можуть спричиняти переломи, можуть бути пов’язані з проксимальною нирковою тубулопатією, викликаною тенофовіру дизопроксилом (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини або вірусом гепатиту В, у рандомізованих контрольованих дослідженнях тривалістю до 144 тижнів спостерігали зменшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) під час лікування тенофовіру дизопроксилом (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»). Як правило, після припинення лікування МЩКТ знову збільшувалася.

В інших дослідженнях (проспективних та перехресних) найбільш виражене зниження МЩК спостерігалося у пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат як частину схеми лікування, що містить посилений інгібітор протеази.

Загалом з огляду на кісткові аномалії, пов’язані з тенофовіру дизопроксилом, й обмежені дані за тривалий період про вплив тенофовіру дизопроксилу фумарату на здоров’я кісток і ризик переломів необхідно розглянути альтернативні схеми лікування для пацієнтів з остеопорозом або переломами кісток в анамнезі. Якщо виникає підозра на кісткові аномалії, то слід отримати відповідні консультації.

Вплив на нирки та кістки в педіатричній популяції

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

Вплив на нирки

У ході клінічних досліджень у ВІЛ-інфікованих дітей віком від 2 до < 12 років повідомлялося про побічні реакції з боку нирок, що супроводжуються проксимальною нирковою тубулопатією (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Моніторинг функції нирок

Функцію нирок (кліренс креатиніну сироватки і фосфату) слід оцінювати до початку лікування, а також проводити моніторинг під час лікування, як і у дорослих (див. вище).

Лікування порушень функції нирок

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

Одночасне застосування і ризик розвитку ниркової токсичності

Дивіться вище рекомендації для дорослих.

Ниркова недостатність

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

Вплив на кістки

Віреад може спричинити зниження МЩК. Вплив змін МЩК, пов'язаних з прийомом тенофовіру дизопроксилу фумарату, на довгострокове здоров'я кістки і майбутній ризик переломів є невизначеним (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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

Хвороби печінки

Дані стосовно безпеки та ефективності для пацієнтів з пересадженою печінкою дуже обмежені.

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

Загострення гепатиту

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

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

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

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

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

Застосування з певними антивірусними препаратами при вірусі гепатиту С

При застосуванні тенофовіру дизопроксилу фумарату з ледіпасвіром/софосбувіром, софосбувіром/велпатасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром спостерігається підвищення концентрації тенофовіру в плазмі, особливо коли застосувати разом зі схемою лікування ВІЛ, що містить тенофовіру дизопроксилу фумарат та фармакокінетичний підсилювач (ритонавір або кобіцистат). Безпеку застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з ледіпасвіром/софосбувіром, софосбувіром/велпатасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром та фармакокінетичним підсилювачем не встановлено. Необхідно враховувати потенційні ризики та переваги, пов'язані з одночасним застосуванням ледіпасвіру/софосбувіру, софосбувіру/велпатасвіру або софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру з тенофовіру дизопроксилу фумаратом, призначеного у поєднанні зі стимульованим ВІЛ інгібітором протеази (наприклад атазанавіром або дарунавіром), особливо у пацієнтів з

підвищеним ризиком порушення функції нирок. Пацієнтів, які отримують ледіпасвір/софосбувір, софосбувір/велпатасвір або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір разом із тенофовіру дизопроксилу фумаратом у поєднанні зі стимульованим ВІЛ інгібітором протеази, слід контролювати щодо виникнення побічних реакцій, пов'язаних з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Параметри маси тіла та метаболізму

Під час антиретровірусної терапії у пацієнтів можна спостерігати збільшення маси тіла та рівня ліпідів і глюкози в крові. Такі зміни можуть бути частково пов'язані як із терапією так і зі способом життя. Щодо ліпідів, у деяких випадках є докази впливу лікування, тоді як щодо збільшення маси тіла немає суттєвих доказів, що стосуються цього для будь-якого конкретного лікування. Контроль ліпідів та глюкози в крові здійснюється відповідно до встановлених рекомендацій щодо лікування ВІЛ. Ліпідні розлади повинні клінічно регулюватись.

Порушення мітохондріальної функції після впливу *in utero*

Нуклеозидні та нуклеотидні аналоги призводять до ураження мітохондрій різного ступеня, спричиненого ставудином, диданозином та зидовудином. Надходили повідомлення про мітохондріальну дисфункцію у ВІЛ-негативних дітей раннього віку, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів *in utero* та/або у постнатальний період. Це стосується переважно схем лікування, що містять зидовудин. Основними несприятливими реакціями, про які повідомлялося, були гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто були короткочасними. Рідко надходили повідомлення про деякі неврологічні порушення, що починалися пізніше (гіпертонія, судоми, аномальна поведінка). На сьогодні невідомо, чи такі неврологічні порушення є тимчасовими, чи постійними. Такі результати потрібно враховувати для будь-якої дитини, яка зазнала впливу аналогів нуклеозиду та нуклеотиду, з якими пов’язані серйозні клінічні порушення невідомої етіології, особливо неврологічні, *in utero*. Ці результати не впливають на поточні національні рекомендації щодо застосування антиретровірусного лікування вагітним жінкам для профілактики вертикальної передачі ВІЛ.

Синдром імунної реактивації

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

Повідомлялося також про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса або аутоімунний гепатит), що розвиваються в умовах імунної реактивації; однак зареєстрований час до виникнення хвороби дуже варіювався і ці явища можуть

спостерігатися через багато місяців після початку лікування.

Остеонекроз

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

Пацієнти літнього віку

Застосування тенофовіру дизопроксилу не досліджували пацієнтам віком понад 65 років. Пацієнти літнього віку часто мають знижену функцію нирок, тому слід дотримуватися обережності при призначенні цим пацієнтам тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Допоміжні речовини

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

Цей препарат містить менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію в кожній таблетці, тобто загалом він «безнатрієвий».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Відповідно до опублікованих даних експозиція тенофовіру дизопроксилу в третьому триместрі вагітності знижує ризик передачі HBV дитині від матері, якщо мати приймає тенофовіру дизопроксил на додаток до імуноглобуліну проти гепатиту В і вакцини проти гепатиту В, яку вводять дитині.

У трьох контрольованих клінічних випробуваннях 327 вагітним жінкам із хронічною інфекцією HBV вводили тенофовіру дизопроксилу фумарат один раз на добу з 28-го по 32-й тиждень вагітності й протягом періоду до 1–2 місяців після пологів; за жінками та їхніми немовлятами спостерігали протягом 12 місяців після пологів. У даних цих досліджень відсутні повідомлення щодо проблем з безпеки.

Годування груддю

Загалом, якщо новонароджена дитина отримує адекватну профілактику гепатиту В після народження, мати з гепатитом В може годувати свою дитину грудним молоком.

Тенофовір проникає в грудне молоко жінки в дуже незначній кількості; вплив препарату на дитину через грудне молоко вважається незначним. Хоча дані за тривалий період обмежені, немає повідомлень про побічні явища у немовлят, яких годують грудним молоком; матері, інфіковані HBV, які приймають тенофовіру дизопроксилу фумарат, можуть годувати дітей груддю.

Для попередження передачі ВІЛ немовлятам ВІЛ-інфікованим матерям не рекомендується годувати груддю.

Фертильність

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

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

Не було проведено досліджень впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. Пацієнти мають бути поінформовані, що під час лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом можливе запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

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

Дозування

ВІЛ-1 і хронічний гепатит В

Дорослі та діти віком від 12 до < 18 років з масою тіла ≥ 35 кг

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

Рішення про лікування педіатричних пацієнтів (дітей віком від 12 до < 18 років) слід приймати після ретельної оцінки індивідуальних потреб пацієнта та чинних педіатричних рекомендацій щодо лікування, у тому числі вихідної гістологічної інформації. Переваги тривалого придушення вірусу шляхом постійного лікування слід визначати з урахуванням ризику, пов’язаного з тривалим лікуванням, включаючи появу резистентності вірусу гепатиту

В та невизначеності щодо токсичного впливу на кістки і нирки у разі довготривалого лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Рівень АЛТ у сироватці крові повинен бути постійно підвищеним щонайменше протягом 6 місяців до початку лікування педіатричних пацієнтів із компенсованою печінковою недостатністю через HBeAg-позитивний хронічний гепатит В і щонайменше протягом 12 місяців у пацієнтів з HBeAg-негативним захворюванням.

Тривалість лікування дорослих та дітей із хронічним гепатитом В

Оптимальна тривалість лікування невідома. Умовами для припинення лікування можуть бути:

- лікування пацієнтів з позитивною реакцією на антиген вірусу гепатиту В (HBeAg) без цирозу повинно тривати щонайменше 12 місяців після підтвердження сероконверсії HBe (зникнення антигенів вірусу гепатиту В й ДНК-вірусу гепатиту В з виявленням анти-HBe у двох зразках сироватки поспіль з інтервалом 3–6 місяців між ними) або до сероконверсії HBs, або до зникнення ефективності (див. розділ «Особливості застосування»). Після припинення лікування слід регулярно перевіряти рівні АЛТ та ДНК-вірусу гепатиту В у сироватці крові з метою встановлення будь-яких пізніх рецидивів віремії;

- лікування пацієнтів з негативною реакцією на антиген вірусу гепатиту В без цирозу повинно тривати щонайменше до сероконверсії HBs або появи ознак зникнення ефективності лікування. Також можна розглядати припинення лікування після досягнення стабільного придушення вірусу (тобто протягом щонайменше 3 років) за умови регулярного контролю рівня АЛТ та ДНК HBV у сироватці після припинення лікування для виявлення можливого пізнього рецидиву вірусу. У разі пролонгованого лікування, що триває довше 2 років, рекомендується регулярно проводити повторний перегляд лікування, щоб підтвердити, що обрана терапія залишається підхожою для пацієнта.

Не рекомендовано припиняти лікування дорослих пацієнтів із декомпенсованим захворюванням печінки або цирозом.

Пропущена доза

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

Якщо протягом 1 години після прийому препарату Віреад у пацієнта виникло блювання, йому слід прийняти ще одну таблетку. Якщо блювання виникло у пацієнта більше ніж через 1 годину після прийому Віреаду, приймати ще одну таблетку немає потреби.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку. На сьогодні немає даних, на основі яких можна дати рекомендації

стосовно дозування для пацієнтів віком від 65 років (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Дорослі. Дані про безпеку та ефективність застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату дорослим пацієнтам з помірними та тяжкими нирковими порушеннями (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) обмежені, а оцінювання показників безпеки у разі легких ниркових порушень (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) у довготривалій перспективі не проводилось. З цієї причини дорослим пацієнтам з нирковими порушеннями тенофовіру дизопроксилу фумарат слід застосовувати, якщо потенційна користь лікування вважається такою, що переважає ризик. Коригування інтервалу дозування рекомендується для дорослих пацієнтів з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв, включаючи пацієнтів, які проходять гемодіаліз.

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

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

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

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

- пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі: по 1 таблетці Віреаду кожні 7 діб після завершення сеансу гемодіалізу*.

* Загалом, прийом 1 раз на тиждень, припускаючи 3 сеанси гемодіалізу на тиждень, тривалістю приблизно 4 години кожний, або після 12 годин кумулятивного гемодіалізу.

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

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

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

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

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

Спосіб застосування

Таблетки Віреад слід приймати один раз на добу, перорально, з їжею.

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

Діти.

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

Передозування.

Симптоми

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

Лікування

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

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

ВІЛ-1 та гепатит В. Рідко повідомлялося про випадки ниркових порушень, ниркової недостатності та нечасті випадки проксимальної ниркової тубулопатії (в тому числі синдром Фанконі), що іноді призводили до кісткових аномалій (рідко – до переломів) у пацієнтів, які приймали тенофовіру дизопроксилу фумарат. Для пацієнтів, які приймають Віреад,

рекомендується контроль за нирковою функцією (див. розділ «Особливості застосування»).

ВІЛ-1. Побічні реакції у разі лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами можуть очікуватися приблизно у однієї третини пацієнтів. Це зазвичай явища з боку шлунково-кишкового тракту від легкого до помірного ступеня тяжкості. Приблизно 1% дорослих пацієнтів, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, припинили лікування через явища з боку шлунково-кишкового тракту.

Гепатит В. Побічні реакції у разі лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (здебільшого незначні) можуть очікуватися у близько 25% пацієнтів. Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, найчастішою побічною реакцією на тенофовіру дизопроксилу фумарат була нудота (5,4%).

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

Зведена таблиця побічних реакцій

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

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

Клінічні дослідження гепатиту В. Оцінка побічних реакцій за даними клінічного дослідження гепатиту В головним чином ґрунтується на результатах двох подвійних сліпих порівняльних контрольованих досліджень, у межах яких 641 дорослий пацієнт із хронічним гепатитом В та компенсованим захворюванням печінки отримував 245 мг тенофовіру дизопроксилу (у вигляді фумарату) щоденно (n = 426) або адефовіру дипівоксилу 10 мг щоденно (n = 215) протягом 48 тижнів. Побічні реакції, що спостерігалися протягом 384-тижневого безперервного лікування, відповідали профілю безпеки тенофовіру дизопроксилу фумарату. Після початкового зниження приблизно на 4,9 мл/хв (за рівнянням Кокрофта – Голта) або 3,9 мл/хв/1,73 $м^2$ (за рівнянням модифікації дієти при захворюваннях нирок [MDRD]) після перших 4 тижнів лікування рівень щорічного зниження функції нирок порівняно з вихідним рівнем, про яке повідомляли у пацієнтів, які проходили лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, становив 1,41 мл/хв на рік (за рівнянням Кокрофта – Голта) і 0,74 мл/хв/1,73 $м^2$ на рік (за рівнянням MDRD).

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

протягом 48 тижнів.

У групі прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату 7% пацієнтів припинили лікування через побічні реакції, а у 9% пацієнтів спостерігалося підтверджене підвищення креатиніну в сироватці ≥ 0,5 мг/дл або підтверджений рівень фосфату в сироватці < 2 мг/дл до 48 тижня. Статистично значущої різниці між групою комбінованого прийому тенофовіру та групою прийому ентекавіру не було. Через 168 тижнів у 16% (у 7 із 45) пацієнтів групи прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату, у 4% (у 2 із 45) пацієнтів групи прийому емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу фумарату і у 14% (у 3 із 22) пацієнтів групи прийому ентекавіру спостерігалась непереносимість. У 13% (у 6 із 45) пацієнтів групи прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату, у 13% (у 6 із 45) пацієнтів групи прийому емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу фумарату і у 9% (у 2 із 22) пацієнтів групи прийому ентекавіру було підтверджено збільшення сироваткового креатиніну ≥ 0,5 мг/дл або підтверджений рівень фосфату в сироватці < 2 мг/дл.

На 168 тижні в цій популяції пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки частота летальних випадків становила 13% (у 6 із 45) в групі прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату, 11% (у 5 із 45) в групі прийому емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу фумарату та 14% (у 3 із 22) в групі прийому ентекавіру. Частота виникнення гепатоцелюлярної карциноми становила 18% (у 8 із 45) в групі прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату, 7% (у 3 із 45) в групі прийому емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксилу фумарату і 9% (у 2 із 22) в групі прийому ентекавіру.

Повідомлялося про те, що суб’єкти з високим показником за класифікацією Child-Pugh-Turcotte на початковому рівні мали більш високий ризик розвитку серйозних побічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з хронічним гепатитом В, резистентні до ламівудину. Нових побічних реакцій до тенофовіру дизопроксилу фумарату не було виявлено в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (GS-US-174-0121), в якому 280 пацієнтів, резистентних до ламівудину, отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (n = 141) або емтрицитабіном/тенофовіру дизопроксилу фумаратом (n = 139) протягом 240 тижнів.

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

Таблиця 2:

Зведена таблиця побічних реакцій, пов’язаних з прийомом тенофовіру дизопроксилу фумарату, на основі клінічного дослідження та постмаркетингового аналізу

Класи систем органів та частота	**Побічні реакції**
Порушення харчування та обміну речовин	
Дуже часто	Гіпофосфатемія[1]
Нечасто	Гіпокаліємія[1]
Рідко	Лактоацидоз
Порушення з боку нервової системи	
Дуже часто	Запаморочення
Часто	Головний біль

Класи систем органів та частота	**Побічні реакції**
Порушення з боку травної системи	
Дуже часто	Діарея, блювання, нудота
Часто	Біль у животі, здуття живота, метеоризм
Нечасто	Панкреатит
Порушення з боку гепатобіліарної системи	
Часто	Підвищений рівень трансаміназ
Рідко	Жирова дегенерація печінки, гепатит
Порушення з боку шкіри та підшкірної целюлярної тканини	
Дуже часто	Висипання
Рідко	Ангіоневротичний набряк
Порушення з боку м'язово-скелетної системи та сполучної тканини	
Часто:	Зменшення мінеральної щільності кісткової тканини3
Нечасто	Рабдоміоліз[1], м'язова слабкість[1]
Рідко	Остеомаляція (проявляється як біль у кістках та нечасто є однією з причин переломів)[1, 2], міопатія[1]
Порушення з боку сечовидільної системи	
Нечасто	Підвищений креатинін, проксимальна ниркова тубулопатія (у тому числі синдром Фанконі)
Рідко	Гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, гострий тубулярний некроз, нефрит (у тому числі гострий інтерстиціальний нефрит)[2], нефрогенний нецукровий діабет
Системні порушення та порушення, пов'язані зі способом застосування	
Дуже часто	Астенія
Часто	Втома

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

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

[3] Частоту цієї побічної реакції було оцінено на основі даних щодо безпеки, отриманих у результаті різних клінічних досліджень тенофовіру дизопроксилу фумарату за участю пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В. Див. також розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості».

Опис окремих побічних реакцій

ВІЛ-1 та гепатит В.

Ниркова недостатність. Оскільки препарат Віреад може призвести до порушення роботи

нирок, рекомендується контроль за функцією нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Резюме профілю безпеки»). Проксимальна ниркова тубулопатія загалом була вилікувана або спостерігалося поліпшення після припинення прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату. Проте у деяких пацієнтів процес зниження кліренсу креатиніну повністю не припинився, незважаючи на відміну застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату. Пацієнти з ризиком порушення функції нирок (наприклад пацієнти з вихідними факторами ризику ниркових порушень, пацієнти з прогресуючим ВІЛ-захворюванням або пацієнти, які отримують супутнє лікування нефротоксичності) мають підвищений ризик неповного відновлення функції нирок, незважаючи на припинення прийому тенофовіру дизопроксилу фумарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Лактоацидоз

Повідомлялося про випадки лактоацидозу в разі застосування тенофовіру дизопроксилу як монотерапії або в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. Пацієнти зі сприятливими факторами, а саме пацієнти з декомпенсованим захворюванням печінки або пацієнти, які одночасно приймають інші препарати, що викликають лактоацидоз, мають підвищений ризик виникнення тяжкого лактоацидозу під час лікування тенофовіру дизопроксилом, іноді з летальним наслідком.

ВІЛ-1.

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

Синдром імунної реактивації. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжкою імунною недостатністю на час введення комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на асимптоматичні або залишкові опортуністичні патогени. Також повідомлялося про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса або аутоімунний гепатит); однак зареєстрований час до виникнення хвороби дуже варіювався і ці явища можуть спостерігатися через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Гепатит В.

Загострення гепатиту протягом лікування. В межах досліджень за участю пацієнтів, які раніше не приймали нуклеозиди, підвищення рівня АЛТ протягом лікування до 10 разів або більше від ВМН (верхня межа норми) і до 2 разів або більше від початкового рівня спостерігалося у 2,6% пацієнтів, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Підвищення рівня АЛТ мало середній час прояву 8 тижнів, корегувалося тривалим лікуванням. У більшості випадків такі підвищення АЛТ пов’язувалися з ≥ 2 $\log_{10}$ копій/мл зменшенням вірусного навантаження, що передувало або збігалося з підвищенням АЛТ. Протягом лікування рекомендується контроль за функцією печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Застосування дітям

ВІЛ-1.

Побічні реакції оцінювали в одному рандомізованому дослідженні (дослідження GS-US-104-0321) за участю 87 ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів-дітей (віком від 12 до < 18 років), які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (n = 45) або плацебо (n = 42) у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами протягом 48 тижнів (див. розділ «Фармакодинаміка»). Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів віком від 12 до < 18 років, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, відповідали таким у дорослих під час клінічних досліджень застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату (див. розділ «Зведена таблиця побічних реакцій» і «Фармакодинаміка»).

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

У дослідженні GS-US-104-0352 8 з 89 пацієнтів дитячого віку (9,0 %), які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом (в середньому 331 тиждень), припинили прийом досліджуваного препарату через побічні ефекти з боку нирок. П’ять пацієнтів (5,6 %) мали лабораторні результати, які клінічно відповідали проксимальній нирковій тубулопатії, 4 з яких припинили терапію тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Оцінені значення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у семи пацієнтів становили від 70 до 90 мл/хв/1,73 $м^2$. З них у трьох пацієнтів спостерігалося клінічно значуще зниження оціненої ШКФ, яке покращилося після припинення прийому лікарського засобу.

Хронічний гепатит В.

Побічні реакції оцінювали в одному рандомізованому дослідженні (дослідження GS-US-174-0115) за участю 106 пацієнтів-дітей віком від 12 до < 18 років з хронічним гепатитом В, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилом 245 мг (у вигляді фумарату) (n = 52) або плацебо (n = 54) протягом 72 тижнів, та в рандомізованому дослідженні (дослідження GS-US-174-0144) за участю 89 пацієнтів віком від 2 до < 12 років із хронічним гепатитом В, які отримували тенофовіру дизопроксил (n = 60) або плацебо (n = 29) протягом 48 тижнів. Побічні реакції, що спостерігалися у пацієнтів дитячого віку, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, відповідали таким у дорослих у ході клінічних досліджень застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату (див. розділ «Зведена таблиця побічних реакцій» і «Фармакодинаміка»).

Зниження МЩК спостерігалося у HBV-інфікованих дітей віком від 12 до < 18 років. Z-показник МЩК, що спостерігався у пацієнтів, які отримували лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, відповідав такому у пацієнтів, які отримували плацебо (див. розділи «Особливості застосування»» та «Фармакодинаміка»).

Інші особливі групи пацієнтів

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

Пацієнти з нирковою недостатністю. Оскільки тенофовіру дизопроксилу фумарат може

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

У разі виникнення побічних реакцій зверніться до лікаря.

Повідомлення про підозру на побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Якщо у вас виникли запитання щодо безпечності препарату, зверніться до представника заявника:

Представництво компанії Delta Medical Promotions AG

08132, Україна, Київська область,

Києво-Святошинський район, м. Вишневе, вул. Чорновола, 43.

Тел.: 044 593 33 55

Факс: 044 593 33 54

Адреса ел. пошти: DrugSafety@deltaswiss.eu

Термін придатності. 5 років.

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

Упаковка. По 30 таблеток у поліетиленових флаконах з кришкою з функцією захисту від дітей. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Гілеад Сайєнсиз Айеленд ЮС / Gilead Sciences Ireland UC.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

ІДА Бізнес і Технолоджі Парк, Каррігтохілл, Ко. Корк, Ірландія / IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland.