

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « ____ » _____ 20 ____ г.
№ _____

**Инструкция
по медицинскому применению
лекарственного средства**

ТЕНОБЕЛ

Торговое название

Тенобел

Международное непатентованное название

Тенофовир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – тенофовира дизопроксила фумарата 300 мг
(эквивалентно тенофовиру дизопроксилу 245 мг),
вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, натрия
кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая РН 101, магния стеарат,
состав пленочной оболочки: Opadry II Blue (32K505018): гипромеллоза,
лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), триацетин, FD&C синий №2/
индигокармин AL 3% - 5% (Е132), FD&C синий №2/индигокармин
алюминиевый лак (Е132).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, миндалевидной
формы, двояковыпуклые.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного использования.
Противовирусные препараты системного действия. Противовирусные
препараты прямого действия. Нуклеозиды и нуклеотиды – ингибиторы
обратной транскриптазы. Тенофовира дизопроксил.

Код АТХ J05AF07

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание. После перорального введения ВИЧ-инфицированным пациентам тенофовира дизопроксила фумарат быстро всасывается и преобразуется в тенофовир. Введение многократных доз тенофовира дизопроксила фумарата с едой ВИЧ-инфицированным пациентам приводило к средним (коэффициент вариации, % [CV, %]) значениям для тенофовира C_{\max} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{\min} 326 (36,6 %) нг/мл, 3,324 (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 введения натощак и в пределах 2 часов при его приеме с едой. При пероральном введении тенофовира дизопроксила фумарата пациентам натощак пероральная биодоступность составляла приблизительно 25 %. Введение тенофовира дизопроксила фумарата с богатой жирами пищей повышало пероральную биодоступность, при этом значение AUC тенофовира увеличивалось приблизительно на 40 %, а C_{\max} – приблизительно на 14 %.

После первой дозы тенофовира дизопроксила фумарата, полученной после богатой жирами пищи, медианное значение C_{\max} в сыворотке было в диапазоне значений от 213 до 375 нг/мл. Однако введение тенофовира дизопроксила фумарата с низкокалорийной пищей не оказывает существенного влияния на фармакокинетику тенофовира.

Распределение. После перорального введения тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовир распределяется во многие ткани, при этом наибольшие концентрации наблюдаются в почках, печени и в содержимом кишечника (доклинические исследования). *In vitro* связывание тенофовира с белками плазмы или сыворотки крови составляло менее 0,7 и 7,2%, соответственно, в диапазоне концентраций тенофовира от 0,01 до 25 мкг/мл.

Биотрансформация. Исследования *in vitro* показали, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами 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 тубулярной транспортной системой, при этом после внутривенного введения приблизительно 70 – 80 % дозы выводится в неизменном 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 гломерулярной фильтрации. Это указывает на то, что тубулярная секреция является важной частью выведения тенофовира. После перорального введения окончательный период полувыведения тенофовира составляет от 12 до 18 часов.

Исследованиями было установлено, что путем активной тубулярной секреции тенофовира является входной ток к проксимальной канальцевой клетке с помощью транспортеров органического иона человека (hOAT) 1 и 3 и выходной ток к моче с помощью резистентного ко многим препаратам белка 4 (multidrug resistant protein 4 – MRP 4).

Линейность-нелинейность. Показатели фармакокинетики тенофовира не зависели от дозы тенофовира дизопроксила фумарата в диапазоне от 75 до 600 мг и не испытывали воздействия повторного введения при любом уровне дозы.

Возраст. Исследование фармакокинетики не проводилось у пожилых пациентов (старше 65 лет).

Пол. Ограниченные данные о фармакокинетики тенофовира у женщин указывают на отсутствие значимого влияния пола.

Этническая принадлежность. Не проводилось специфических исследований фармакокинетики у различных этнических групп.

Педиатрические пациенты.

ВИЧ-1: Фармакокинетические параметры тенофовира в равновесном состоянии оценивали у 8 подростков (возраст от 12 до < 18 лет) с массой тела ≥ 35 кг, инфицированных ВИЧ-1. Средние (\pm SD) значения C_{\max} и AUC_{τ} составляли $0,38 \pm 0,13$ мкг/мл и $3,39 \pm 1,22$ мкг·ч/мл, соответственно. Экспозиция к тенофовиру, которая была достигнута у подростков, получавших пероральные суточные дозы тенофовира дизопроксила 245 мг (в форме фумарата), была подобна экспозициям, которые были достигнуты у взрослых, получавших разовые суточные дозы тенофовира дизопроксила 245 мг (в форме фумарата).

Хронический гепатит В: Равновесная экспозиция тенофовира у подростков (возраст от 12 до < 18 лет), инфицированных вирусом гепатита В, которые получали пероральную суточную дозу тенофовира дизопроксила 245 мг (в форме фумарата) была подобна экспозициям, достигаемым у взрослых, которые получали дозы тенофовира дизопроксила 245 мг (в форме фумарата) в режиме один раз в сутки.

У детей младше 12 лет или у детей с нарушением функции почек исследования фармакокинетики таблеток тенофовира дизопроксила (в форме фумарата) 245 мг не проводились.

Нарушения функции почек. Параметры фармакокинетики тенофовира определялись после введения разовой дозы 245 мг тенофовира

дизопроксила 40 неинфицированным ВИЧ и HBV пациентам с почечными нарушениями различной степени, которые определялись соответственно исходному значению клиренса креатинина (нормальная функция почек, если CrCl > 80 мл/мин; небольшие нарушения – при CrCl 50-79 мл/мин; умеренные – при CrCl 30-49 мл/мин. и тяжелые – при CrCl 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 CrCl > 80 мл/мин. до, соответственно, 3 064 (30 %) нг·ч/мл, 6 009 (42 %) нг·ч/мл и 15 985 (45 %) нг·ч/мл у пациентов с незначительными, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек. Ожидается, что увеличение интервала между введением препарата приведет к более высоким пиковым концентрациям в плазме крови и меньшим уровням C_{\min} у пациентов с почечными нарушениями по сравнению с пациентами, имеющими нормальную функцию почек. Клиническое значение этого неизвестно.

У пациентов с терминальной стадией заболевания почек (CrCl < 10 мл/мин.), которым был необходим гемодиализ, концентрации тенофовира между диализами значительно увеличивались в течение 48 часов, достигая среднего значения C_{\max} 1 032 нг/мл и среднего значения AUC_{0-48h} 42 857 нг·ч/мл.

Рекомендуется, чтобы интервал между введениями тенофовира дизопроксила (в форме фумарата) в дозе 245 мг был изменен у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин. или у пациентов, уже имеющих ESRD (терминальную стадию заболевания почек) и нуждающихся в диализе (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Фармакокинетика тенофовира у пациентов без гемодиализа с клиренсом креатинина < 10 мл/мин. и у пациентов с ESRD (терминальной стадией заболевания почек), контроль состояния которых осуществляется путем перитонеального или других форм диализа, не исследовалась. *Нарушения функции печени.* Разовую дозу тенофовира дизопроксила 245 мг вводили пациентам, не инфицированным ВИЧ и вирусом гепатита В, с разными степенями нарушений функции печени, определяемыми соответственно классификации Child-Pugh-Turcotte (CPT). Не отмечалось существенных изменений параметров фармакокинетики тенофовира у пациентов с нарушением функции печени, что указывало на отсутствие необходимости в коррекции дозы. Средние (% CV) значения C_{\max} и $AUC_{0-\infty}$ тенофовира составляли 223 (34,8%) нг/мл и 2050 (50,8%) нг·ч/мл, соответственно, у лиц без нарушений функции печени, 289 (46,0%) нг/мл и 2310 (43,5%) нг·ч/мл у лиц с умеренными нарушениями функции печени и 305 (24,8%) нг/мл и 2740 (44,0%) нг·ч/мл у лиц с тяжелыми нарушениями функции печени.

Внутриклеточная фармакокинетика. В мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) человека, которые не воспроизводятся, период полувыведения тенофовира дифосфата составляет приблизительно 50 часов, тогда как в стимулированных фитогемоглютинином РВМС этот показатель составлял приблизительно 10 часов.

Фармакодинамика

Тенофовира дизопроксила фумарат – это фумаратная соль пролекарства тенофовира дизопроксила. Тенофовира дизопроксил всасывается и преобразуется в активное вещество тенофовир, которое является аналогом нуклеозид монофосфата (нуклеотида). Затем тенофовир преобразуется в активный метаболит, тенофовира дифосфат, который является облигатным терминатором цепи, с помощью конструктивно экспрессированных клеточных ферментов. Тенофовира дифосфат имеет внутриклеточный период полувыведения 10 часов в активизированном состоянии и 50 часов в состоянии покоя в мононуклеарных клетках периферической крови (peripheral blood mononuclear cells – РВМС). Тенофовира дифосфат ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и полимеразу вируса гепатита В путем конкуренции прямого связывания с природным субстратом диоксирибонуклеотида и обрывом цепи ДНК после присоединения к ДНК. Тенофовира дифосфат является слабым ингибитором клеточных полимераз α , β и γ . В анализах *in vitro* тенофовир при концентрациях до 300 мкмоль/л также показал отсутствие влияния на синтез митохондриальной ДНК или образование молочной кислоты.

Показания к применению

- *инфекция ВИЧ-1*

Лечение взрослых, инфицированных ВИЧ-1, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Лечение подростков, инфицированных ВИЧ-1, в возрасте от 12 до < 18 лет, у которых отмечалась резистентность к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы или их токсическое воздействие, что исключало возможность применения препаратов первой линии.

- *гепатит В*

Препарат Тенобел предназначен для лечения хронического гепатита В у взрослых с:

- компенсированным заболеванием печени, с признаками активной репликации вируса, постоянным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови и гистологическим проявлением активного воспаления и/или фиброза;
- признаком ламивудин-резистентного вируса гепатита В;
- декомпенсированным заболеванием печени.

Препарат Тенобел предназначен для лечения хронического гепатита В у подростков в возрасте от 12 до 18 лет с:

- компенсированным заболеванием печени и признаками активного иммунного заболевания, т.е. активной репликации вируса,

постоянным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови и гистологическим проявлением активного воспаления и/или фиброза.

Способ применения и дозы

Таблетку необходимо проглотить. Если пациентам тяжело глотать, то таблетку Тенобела можно принять сразу после растворения ее в приблизительно 100 мл воды, апельсинового или виноградного сока.

Пропущенная доза. Если прием дозы был пропущен, и прошло менее 12 часов от обычного времени приема дозы, то пациенту следует как можно скорее принять Тенобел 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, но необходимо вернуться к обычному режиму приема препарата.

Если в течение 1 часа после приема Тенобела у пациента возникла рвота, следует принять еще 1 таблетку. Если рвота у пациента возникла более, чем через 1 час после приема Тенобела, то еще 1 таблетку принимать не следует.

Взрослые:

Рекомендованная доза для лечения ВИЧ-1 и хронического гепатита В составляет 1 таблетка 1 раз в сутки перорально, с едой.

Хронический гепатит В

Оптимальная продолжительность лечения неизвестна.

- Лечение пациентов с положительной реакцией на антиген вируса гепатита В (HBeAg) без цирроза должно продолжаться не менее 6-12 месяцев после подтверждения сероконверсии HBe (исчезновение антигенов вируса гепатита В и ДНК-вируса гепатита В с выявлением анти-HBe) или до сероконверсии HBs, либо исчезновения эффективности (см. раздел *Особые указания*). После прекращения лечения необходимо регулярно проверять уровни АЛТ и ДНК-вируса гепатита В в сыворотке крови с целью установления каких-либо поздних рецидивов виремии.

- Лечение пациентов с отрицательной реакцией на антиген вируса гепатита В без цирроза должно продолжаться, как минимум, до сероконверсии HBs или появления признаков исчезновения эффективности лечения. В случае пролонгированного лечения, продолжающегося более 2 лет, рекомендуется регулярно проводить повторный пересмотр лечения, чтобы подтвердить приемлемость для пациента продолжения выбранной терапии.

Дети:

Рекомендованная доза для лечения ВИЧ-1 и хронического гепатита В детям в возрасте от 12 до <18 лет и с массой тела ≥ 35 кг составляет 1 таблетка 1 раз в сутки перорально, с едой.

Оптимальная продолжительность лечения на настоящее время не установлена.

Пациенты пожилого возраста

На сегодняшний день нет данных, на основании которых можно дать рекомендации относительно дозирования для пациентов в возрасте старше 65 лет (см. раздел *Особые указания*).

Нарушения функции почек

Тенофовир выводится из организма вместе с мочой, поэтому пациенты с почечной дисфункцией испытывают повышенное воздействие тенофовира.

Взрослые

Данные о безопасности и эффективности применения тенофовира дизопроксила фумарата у взрослых пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин.) ограничены. Оценка показателей безопасности относительно незначительных нарушений функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин.) в долгосрочной перспективе не проводилась. По этой причине пациентам с нарушениями функции почек Тенобел необходимо применять, если потенциальная польза лечения считается превышающей потенциальный риск. Коррекция интервала дозирования рекомендуется для пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин.

Незначительные нарушения функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин.). Ограниченные данные, полученные в результате клинических исследований, свидетельствуют в пользу сохранения для пациентов с незначительными нарушениями функции почек дозирования тенофовира дизопроксила фумарата один раз в сутки.

Умеренные нарушения функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин.). Прием 1 таблетки Тенобела каждые 48 часов рекомендуется на основе моделирования фармакокинетических данных разовой дозы у ВИЧ-отрицательных субъектов и субъектов, не инфицированных вирусом гепатита В, с разными степенями почечных нарушений, в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа. Однако такое дозирование не было подтверждено в рамках клинических исследований. Поэтому клиническую реакцию на лечение и функцию почек у таких пациентов необходимо внимательно контролировать (см. раздел *Особые указания и Фармакокинетика*).

Тяжелые почечные нарушения (клиренс креатинина < 30 мл/мин.) и пациенты, находящиеся на гемодиализе. Соответствующая коррекция дозы не может быть применена из-за отсутствия таблетки с другим содержанием действующего вещества, поэтому применение препарата для пациентов этой группы не рекомендуется. Если альтернативное лечение отсутствует, можно применить продленные интервалы введения следующим образом:

- тяжелые почечные нарушения: по 1 таблетке Тенобела принимать каждые 72–96 часов (дважды в неделю);

- пациенты, находящиеся на гемодиализе: по 1 таблетке Тенобела принимать каждые 7 суток после завершения сессии гемодиализа*.

Указанные коррекции доз не были подтверждены в рамках клинических исследований. Моделирование дает основания предположить, что длительный интервал дозирования не является оптимальным и может

привести к повышенной токсичности и, возможно, к неадекватной реакции. По этой причине клиническую реакцию на лечение и функцию почек необходимо внимательно контролировать (см. раздел *Особые указания* и *Фармакокинетика*).

* Как правило, введение 1 раз в неделю, допуская 3 сессии гемодиализа в неделю, продолжительностью приблизительно 4 часа каждый, или после 12 часов кумулятивного гемодиализа.

Нельзя дать рекомендации относительно дозирования для пациентов без гемодиализа с клиренсом < 10 мл/мин.

Дети. Не рекомендуется применять Тенобел у детей с нарушением функции почек.

Нарушения функции печени. Для пациентов с нарушениями функции печени нет необходимости в коррекции дозы (см. раздел *Особые указания* и *Фармакокинетика*).

При прекращении приема Тенобела пациентов с хроническим гепатитом В, с сопутствующим инфицированием ВИЧ или без сопутствующего инфицирования, необходимо внимательно наблюдать с целью выявления признаков обострения гепатита (см. раздел *Особые указания*).

Побочные действия

ВИЧ-1 и гепатит В. Редко сообщалось о случаях нарушений функции почек, почечной недостаточности и проксимальной почечной тубулопатии (в том числе синдром Фанкони), которые иногда приводили к костным аномалиям (редко – к переломам), у пациентов, принимавших тенофовира дизопроксила фумарат. Для пациентов, принимающих Тенобел, рекомендуется наблюдение за почечной функцией (см. раздел *Особые указания*).

ВИЧ-1. Побочные реакции при лечении Тенобелом в сочетании с другими антиретровирусными препаратами могут ожидать у почти одной трети пациентов. Такие реакции, как правило, представляют собой нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта от незначительной до средней степени тяжести. Приблизительно 1% пациентов, получавших лечение тенофовира дизопроксила фумаратом, прекратили лечение из-за реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

С тенофовира дизопроксила фумаратом связаны такие явления, как лактат-ацидоз, гепатомегалия с жировой дегенерацией и липодистрофия (см. раздел *Особые указания* и *Описание отдельных побочных реакций*).

Не рекомендуется одновременное применение Тенобела и диданозина, поскольку это может привести к повышению риска побочных реакций (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*). Редко сообщалось о случаях заболевания панкреатитом и лактат-ацидозом, иногда с летальным исходом (см. раздел *Особые указания*).

Гепатит В. Побочные реакции лечения Тенобелом могут ожидать у почти одной четверти пациентов, в основном незначительные. Во время клинических исследований по изучению пациентов, инфицированных

вирусом гепатита В, наиболее частой побочной реакцией на тенофовира дизопроксила фумарат была тошнота (5,4 %).

Сообщалось о случаях обострения гепатита у пациентов, получавших терапию, а также у пациентов, прекративших лечение гепатита В (см. раздел *Особые указания*).

Оценка побочных реакций на тенофовира дизопроксила фумарат основывается на данных по безопасности, полученных в ходе клинических исследований и постмаркетингового анализа. Все побочные реакции указаны в таблице 1.

Побочные реакции по частоте определяются как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$).

Таблица

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

Классы систем органов и частота	Побочные реакции
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Очень часто	Гипофосфатемия ¹
Нечасто	Гипокалиемия ¹
Редко	Лактат-ацидоз ³
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головокружение
Часто	Головная боль
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	Диарея, рвота, тошнота
Часто	Боль в животе, вздутие живота, метеоризм
Нечасто	Панкреатит ³
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышенный уровень трансаминаз
Редко	Жировая дегенерация печени ³ , гепатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто	Высыпания
Редко	Ангioneвротический отек
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Нечасто	Рабдомиолиз ¹ , мышечная слабость ¹
Редко	Остеомаляция (проявляется как боль в костях и нечасто является одной из причин переломов) ^{1,2} , миопатия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Повышенный креатинин
Редко	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, острый

	тубулярный некроз, проксимальная почечная тубулопатия (в том числе синдром Фанкони), нефрит (в том числе острый интерстициальный нефрит) ² , нефрогенный несахарный диабет
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто	Астения
Часто	Усталость

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

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

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

Описание отдельных побочных реакций

ВИЧ-1 и гепатит В.

Нарушение функции почек. Поскольку Тенобел может привести к нарушению работы почек, рекомендуется наблюдать за функцией почек (см. разделы *Особые указания* и *Краткие данные о профиле безопасности*).

ВИЧ-1.

Взаимодействие с диданозином. Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата 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 *Лекарственные взаимодействия*). Редко сообщалось о случаях заболевания панкреатитом и лактат-ацидозом, иногда с летальным исходом.

Липиды, липодистрофия и метаболические отклонения. Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с метаболическими отклонениями от нормы, такими как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия и гиперлактатемия (см. раздел *Особые указания*).

Комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением жиров в организме ВИЧ-пациентов (липидистрофия), включая потерю периферического и лицевого подкожного жира, повышенное количество внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофию грудей и накопление жира в спинно-шейном участке (бычий горб) (см. раздел *Особые указания*).

В рамках 144-недельного контролируемого клинического исследования среди пациентов, ранее не лечившихся антиретровирусными средствами, которое проводилось для сравнения тенофовира дизопроксила fumarата со ставудином в сочетании с ламивудином и эфавирензом, было замечено, что риск липодистрофии в случае приема тенофовира дизопроксила fumarата был значительно меньше, чем при приеме ставудина. Группа приема тенофовира дизопроксила fumarата также имела значительно меньший средний показатель увеличения триглицеридов и общего уровня холестерина натощак, чем группа сравнения.

Синдром иммунной реактивации. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммунной недостаточностью на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (combination antiretroviral therapy – CART) может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические или остаточные оппортунистические патогены (см. раздел *Особые указания*).

Остеонекроз. Сообщалось о случаях остеонекроза, особенно относительно пациентов с общепризнанными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или длительным воздействием комбинированной антиретровирусной терапии (CART). Частота возникновения указанного явления неизвестна (см. раздел *Особые указания*).

Лактат-ацидоз и гепатомегалия тяжелой формы с жировой дегенерацией. При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактат-ацидозе, который обычно связан с жировой дегенерацией печени. Лечение аналогами нуклеозида необходимо прекратить при условии симптоматической гиперлактемии и метаболического или молочного ацидоза, постепенно увеличивающейся гепатомегалии или быстрого повышения уровней аминотрансферазы (см. раздел *Особые указания*).

Гепатит В.

Обострение гепатита во время лечения. В рамках исследований среди пациентов, которые ранее не принимали нуклеозиды, повышение уровня АЛТ во время лечения с превышением верхнего предела нормы более, чем в 10 раз, и превышением начального уровня более, чем в 2 раза, наблюдалось у 2,6% пациентов, получавших лечение тенофовира дизопроксила fumarатом. Повышение уровня АЛТ со средним временем до проявления, составляющим 8 недель, корректировалось при продолжении лечения. В большинстве случаев такие повышения АЛТ были связаны с уменьшением вирусной нагрузки $\geq 2 \log_{10}$ копий/мл, которое предшествовало или совпадало с повышением АЛТ. Во время лечения рекомендуется регулярно наблюдать за функцией печени (см. раздел *Особые указания*).

Обострение гепатита после прекращения лечения. После прекращения терапии гепатита В у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, возникали клинические и лабораторные признаки обострения гепатита (см. раздел *Особые указания*).

Педиатрические пациенты

ВИЧ-1

Оценка побочных реакций основана на двух рандомизированных исследованиях (исследования GS-US-104-0321 и GS-US-104-0352) на 184 педиатрических пациентах, инфицированных ВИЧ-1 (возраст от 2 до < 18 лет), которые получали лечение тенофовира дизопроксила фумаратом (n = 93) или плацебо/активный препарат сравнения (n = 91) в сочетании с другими антиретровирусными препаратами в течение 48 недель (см. раздел *Фармакодинамика*).

Побочные реакции, которые наблюдались у педиатрических пациентов, которые лечились тенофовира дизопроксила фумаратом, соответствовали тем, которые наблюдались в клинических исследованиях тенофовира дизопроксила фумарата у взрослых (см. разделы *Краткие сведения о побочных реакциях* и *Фармакодинамика*).

Поступали сообщения об уменьшении минеральной плотности костей у педиатрических пациентов. Среди подростков, инфицированных ВИЧ-1, Z-критерии минеральной плотности костей, наблюдаемые у субъектов, которые получали тенофовира дизопроксила фумарат, были ниже, чем эти же критерии, наблюдаемые у субъектов, которые получали плацебо. Среди детей, инфицированных ВИЧ-1, Z-критерии минеральной плотности костей, наблюдаемые у субъектов, которые перешли на терапию тенофовира дизопроксила фумаратом, были ниже, чем эти же критерии, наблюдаемые у субъектов, которые продолжили схему лечения, включающую ставудин или зидовудин (см. разделы *Особые указания* и *Фармакодинамика*).

Хронический гепатит В

Оценка побочных реакций основывается на одном рандомизированном исследовании (исследование GS-US-174-0115) на 106 подростках (возраст от 12 до < 18 лет) с хроническим гепатитом В, которым проводили терапию тенофовира дизопроксидом 245 мг (в форме фумарата) (n = 52) или плацебо (n = 54) в течение 72 недель. Побочные реакции, которые наблюдались у подростков, получающих тенофовира дизопроксила фумарат, соответствовали тем, что наблюдались в клинических исследованиях тенофовира дизопроксила фумарата у взрослых (см. разделы *Краткие сведения о побочных реакциях* и *Фармакодинамика*).

Уменьшение минеральной плотности костей наблюдалось у подростков, инфицированных вирусом гепатита В. Z-критерии минеральной плотности костей, наблюдаемые у субъектов, которые получали тенофовира дизопроксила фумарат, были ниже, чем эти же критерии, наблюдаемые у субъектов, которые получали плацебо (см. разделы *Особые указания* и *Фармакодинамика*).

Другие особые категории пациентов.

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

осторожность (см. раздел *Особые указания*).

Пациенты с нарушением функции почек. Поскольку тенофовира дизопроксила фумарат может привести к нефротоксичности, рекомендуется внимательно контролировать функцию почек у взрослых пациентов с нарушением функции почек, принимающих Тенобел (см. разделы *Способ применения и дозы*, *Особые указания* и *Фармакокинетика*).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ

Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия проводились только на 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.

Тенобел не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовира дизопроксила фумарат.

Тенобел не следует применять одновременно с адефовира дипивоксилом.

Диданозин. Одновременное применение тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина не рекомендуется (см. раздел *Особые указания* и таблицу 2).

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

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

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

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

Исследования, проведенные с другими лекарственными средствами. Не

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

Тенофовира дизопроксила фумарат следует принимать вместе с едой, поскольку пища повышает биодоступность тенофовира (см. раздел *Фармакокинетика*).

Особые указания

Лечение должен начинать врач, имеющий опыт в лечении ВИЧ-инфекции и/или хронического гепатита В.

Выбор Тенобел для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, уже имеющих опыт антиретровирусной терапии, должен базироваться на проверке индивидуальной вирусной резистентности и (или) истории лечения пациентов.

Перед тем, как начать терапию Тенобелом, следует предложить анализ на антитела к ВИЧ всем пациентам, инфицированным вирусом гепатита В (см. ниже раздел *Одновременное инфицирование ВИЧ-1 и гепатитом В*).

Пациенты должны быть проинформированы об отсутствии доказательств того, что Тенобел предотвращает риск передачи ВИЧ или вируса гепатита В другим лицам путем полового контакта или попадания в кровь. Необходимо продолжать принимать соответствующие меры предосторожности.

Тенобел содержит лактозы моногидрат. Поэтому пациенты с такими редкими наследственными патологиями, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или нарушение глюкозо-галактозного всасывания, не должны принимать это лекарственное средство.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами.

- Тенобел не следует применять с другими лекарственными средствами, содержащими тенофовира дизопроксила фумарат.
- Тенобел не следует применять одновременно с адефовира дипивоксиллом.
- Не рекомендуется одновременное применение Тенобела и диданозина. Одновременное применение Тенобела и диданозина приводит к 40–60 % повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*). Сообщалось о нечастых, иногда летальных, случаях панкреатита и лактат-ацидоза. Одновременное применение Тенобела 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

Тенобелом, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологически неудачного лечения при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.

Тройная терапия с нуклеозидами/нуклеотидами. Поступали сообщения о высокой частоте вирусологически неудачного лечения и о появлении резистентности на ранней стадии у ВИЧ-пациентов, 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 кости 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 *Побочные действия*).

Контроль функции почек. Рекомендуется определение клиренса креатинина у всех пациентов до начала лечения Тенобелом и наблюдение за функцией почек (клиренс креатинина и уровень фосфата в сыворотке) каждые 4 недели в течение первого года, а затем – каждые 3 месяца. Для пациентов с повышенным риском нарушения почечной функции, включая пациентов, имевших ранее изменения со стороны почек во время приема адефовира дипивоксила, следует рассмотреть необходимость проведения более частого наблюдения за функцией почек.

Управление функцией почек. Если уровень фосфата в сыворотке крови $< 1,5$ мг/дл (0,48 ммоль/л) или клиренс креатинина снижен до < 50 мл/мин. у пациента, получающего Тенобел, необходимо провести повторную оценку функции почек в течение 1 недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче (см. раздел *Побочные действия*, проксимальная тубулопатия). Следует также рассмотреть необходимость отмены лечения Тенобелом у пациентов со снижением клиренса креатинина до < 50 мл/мин. или снижением уровня фосфата в сыворотке крови до $< 1,0$ мг/дл (0,32 ммоль/л).

Совместное применение и риск почечной токсичности. Необходимо избегать применения Тенобела с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных средств (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2). Если одновременного применения Тенобела и нефротоксических средств избежать невозможно, необходимо еженедельно наблюдать за функцией почек.

Не было проведено клинических оценок тенофовира у пациентов, получающих лекарственные средства, которые выводятся тем же путем – почками, включая транспортные белки транспортеров органических анионов человека (human organic anion transporter – hOAT) 1 и 3 или MRP 4 (например, цидофовир – известное нефротоксическое лекарственное средство). Эти почечные транспортные белки могут быть причиной

тубулярной секреции и частично почечного выведения тенофовира и цидофовира. Поэтому фармакокинетика лекарственных средств, которые выводятся тем же почечным путем, включая транспортные белки hOAT 1 и 3 или MRP 4, может изменяться в случае одновременного применения. При отсутствии крайней необходимости, одновременное применение лекарственных средств, которые выводятся одинаково почечным путем, не рекомендуется. Если такого применения избежать невозможно, следует еженедельно наблюдать за функцией почек (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*).

Нарушение функции почек. Безопасность тенофовира для почек исследовалась в очень ограниченной степени у пациентов с нарушением почечной функции (клиренс креатинина < 80 мл/мин).

Пациенты с клиренсом креатинина < 50 мл/мин., в том числе пациенты, которым необходим гемодиализ. Данные о безопасности и эффективности действия тенофовира для пациентов с нарушенной функцией почек ограничены. По этой причине Тенобел необходимо применять, только если потенциальная польза лечения считается превышающей потенциальный риск. Применение Тенобела пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин.) и пациентам, которым необходим гемодиализ, не рекомендуется. Если ни одно альтернативное лечение недоступно, необходимо корректировать интервал дозирования и внимательно следить за функцией почек (см. раздел *Способ применения и дозы* и *Фармакокинетика*).

Воздействие на кости. У ВИЧ-инфицированных пациентов во время 144-недельного контролируемого клинического исследования, в котором сравнивали тенофовир со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавирензом у пациентов, ранее не принимавших антиретровирусные препараты, в обеих экспериментальных группах наблюдали небольшое уменьшение минеральной плотности бедренных и позвоночных костей. За 144 недели уменьшение минеральной плотности костей позвоночника и изменения биомаркеров кости по сравнению с исходными данными были значительно больше в группе, получавшей тенофовир. Уменьшение минеральной плотности бедренных костей было значительно больше в этой группе до 96 недель. Однако после 144 недель не наблюдалось повышенного риска переломов или признаков клинически существенных отклонений состояния костей от нормы.

Костные аномалии (которые нечасто были одной из причин переломов) могут быть связаны с проксимальной почечной тубулопатией (см. раздел *Побочные действия*). При подозрении или выявлении костных аномалий, необходимо получить соответствующие консультации.

Влияние на функцию почек и кости у детей.

Отдаленные последствия влияния на кости и токсическое воздействие на почки у детей окончательно не установлены. Кроме того, не до конца установлена обратимость токсического воздействия на почки. Поэтому рекомендуется использовать многосторонний подход для адекватного

определения в каждом отдельном случае соотношения польза/риск лечения, принятия решения о соответствующем наблюдении в ходе лечения (включая принятие решения об отмене терапии) и рассмотрения целесообразности применения дополнительных препаратов.

Контроль функции почек. Перед началом лечения необходимо провести оценку функции почек (клиренс креатинина и уровень фосфата в сыворотке), а также необходимо осуществлять наблюдение в ходе лечения, как и для взрослых (см. выше).

Управление функцией почек. Если у любого пациента детского возраста, получающего Тенобел, уровень фосфата в сыворотке крови определяется как $< 3,0$ мг/дл ($0,96$ ммоль/л), необходимо провести повторную оценку функции почек в течение 1 недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче (см. раздел *Побочные действия*, проксимальная тубулопатия). При подозрении на аномалии со стороны почек или обнаружении таких аномалий необходимо проконсультироваться с нефрологом с целью рассмотрения необходимости отмены лечения Тенобелом. *Совместное применение и риск почечной токсичности.* Необходимо следовать тем же рекомендациям, которые применимы для взрослых (см. выше).

Нарушение функции почек. Не рекомендуется применять Тенобел у детей с нарушением функции почек (см. раздел *Способ применения и дозы*). Не следует начинать терапию Тенобелом у детей с нарушением функции почек, а также необходимо отменить лечение у тех пациентов детского возраста, у которых нарушение функции почек развилось в течение терапии Тенобелом. *Воздействие на кости.* Тенобел может стать причиной уменьшения минеральной плотности костей. Влияние изменения минеральной плотности костей, связанного с тенофовиrom на здоровье костей в отдаленной перспективе и на риск переломов в будущем в настоящее время неизвестно (см. раздел *Фармакодинамика*).

При выявлении костных аномалий у детей или при подозрении на таковые необходимо проконсультироваться с эндокринологом и/или нефрологом.

Заболевания печени. Данные относительно безопасности и эффективности для пациентов с пересаженной печенью очень ограничены.

Данные относительно безопасности и эффективности приема тенофовира для пациентов, инфицированных гепатитом В, с декомпенсированным заболеванием печени и степенью > 9 по классификации Child-Pugh-Turcotte (CPT), ограничены. Такие пациенты могут иметь более высокий риск серьезных побочных реакций со стороны печени и почек. Вследствие этого необходимо тщательно контролировать гепатобилиарные и почечные параметры у данной популяции пациентов.

Обострение гепатита.

Обострение во время лечения. Спонтанные обострения хронического гепатита типа В являются относительно частыми и характеризуются временным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови. После начала противовирусного лечения у некоторых

пациентов может повышаться уровень АЛТ в сыворотке крови (см. раздел *Побочные действия*). У пациентов с компенсированным заболеванием печени эти повышения уровня АЛТ в сыворотке крови обычно не сопровождаются повышением концентрации билирубина в сыворотке крови или печеночной декомпенсацией. Пациенты с циррозом печени могут иметь повышенный риск печеночной декомпенсации после обострения гепатита, а потому за ними необходимо тщательно наблюдать во время лечения.

Обострение после прекращения лечения. Также сообщалось об остром приступе гепатита у пациентов, прекративших лечение гепатита В. Обострения после лечения обычно связаны с повышением ДНК вируса гепатита В, и большинство из них оказываются самоограниченными. 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 развитым заболеванием печени или циррозом прекращение лечения не рекомендуется, поскольку обострение гепатита после лечения может привести к печеночной декомпенсации.

У пациентов с некомпенсированным заболеванием печени обострения гепатита особенно серьезные, а иногда летальные.

Сопутствующее инфицирование гепатитом С или D. Данные относительно эффективности тенофовира у пациентов с сопутствующим инфицированием вирусом гепатита С или D отсутствуют.

Сопутствующее инфицирование ВИЧ-1 и гепатитом В. В связи с риском развития ВИЧ-резистентности у пациентов с сопутствующим инфицированием ВИЧ/вирусом гепатита В тенофовир необходимо применять только как часть соответствующей антиретровирусной комбинированной схемы. Пациенты, у которых ранее были нарушения функции печени, включая хронический активный гепатит, имеют повышенную частоту нарушений функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии, и за ними необходимо наблюдать в соответствии со стандартной практикой. При наличии признаков ухудшения 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 клиренса у больных вирусным гепатитом В во время лечения тенофовиром, см. выше «*Обострение гепатита*».

Лактат-ацидоз. При применении аналогов нуклеозидов сообщалось о лактат-ацидозе, обычно связанном с жировой дегенерацией печени. Доклинические и клинические данные указывают на то, что риск возникновения лактат-ацидоза, эффекта влияния класса аналогов нуклеозида, для тенофовира является низким. Но, поскольку тенофовир структурно близок к аналогам нуклеозида, этот риск не может быть

исключен. Ранние симптомы (симптоматическая гиперлактатемия) включают доброкачественные симптомы со стороны системы пищеварения (тошноту, рвоту и боль в животе), неспецифическое недомогание, потерю аппетита, потерю массы тела, респираторные симптомы (частое и (или) глубокое дыхание) или неврологические симптомы (включая двигательную слабость). Лактат-ацидоз имеет высокую летальность и может быть связан с панкреатитом, печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью. В целом, лактат-ацидоз наблюдается после нескольких месяцев лечения.

Лечение аналогами нуклеозида должно быть прекращено при условии симптоматической гиперлактатемии и метаболического или молочного ацидоза, постепенно нарастающей гепатомегалии или быстрого повышения уровней аминотрансферазы.

Необходимо соблюдать осторожность при введении аналогов нуклеозида любому пациенту (особенно женщинам с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболевания печени и жировой дегенерации печени (включая определенные лекарственные средства и алкоголь). Лечение альфа-интерфероном и рибавирином пациентов, имеющих сопутствующее инфицирование гепатитом С, может представлять особый риск.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с повышенным риском.

Липодистрофия. У пациентов с ВИЧ-инфекцией комбинированная антиретровирусная терапия была связана с перераспределением жира в организме (липодистрофия). Отдаленные последствия этих явлений на сегодняшний день неизвестны. Данные о механизме неполные. Существует гипотеза о связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы и липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Повышенный риск липодистрофии был обусловлен индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст пациентов, и факторами, связанными с лекарственным средством, такими как большая продолжительность антиретровирусного лечения и вызванные этим нарушения метаболизма. Клиническое обследование должно включать оценку физических признаков перераспределения жира в организме. Следует обращать внимание на показатели липидов сыворотки крови натошак и на уровень глюкозы в крови. В случае клинической необходимости необходимо контролировать нарушение метаболизма липидов (см. раздел *Побочные действия*).

Тенофовир структурно относится к аналогам нуклеозида, поэтому нельзя исключать риск липодистрофии. Однако 144-недельные данные, полученные у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые ранее не лечились антиретровирусными средствами, указывают на то, что риск липодистрофии в случае тенофовира был меньше, чем при применении ставудина, если он вводится вместе с ламивудином и эфавирензом.

Нарушения митохондриальной функции. Было показано *in vitro* и *in vivo*,

что нуклеозидные и нуклеотидные аналоги приводят к поражению митохондрий различной степени. Поступали сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей раннего возраста, подвергшихся воздействию нуклеозидных аналогов *in utero* и (или) в постнатальный период. 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, конвульсии, аномальное поведение). На сегодняшний день неизвестно, являются ли неврологические нарушения временными или постоянными. Любой ребенок, подвергшийся воздействию аналогов нуклеозида и нуклеотида *in utero*, даже ВИЧ-отрицательные дети, должен пройти клиническое и лабораторное наблюдение и полное обследование относительно возможности нарушения митохондриальной функции в случае соответствующих признаков или симптомов. Эти результаты не влияют на текущие национальные рекомендации о применении антиретровирусного лечения беременным женщинам для профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром иммунной реактивации. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммунной недостаточностью на момент введения комбинированной антиретровирусной терапии (combination antiretroviral therapy – CART) может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические или остаточные оппортунистические патогены, что может быть причиной серьезных клинических состояний или усиления симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев начала CART. Соответствующими примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и (или) очаговые микобактериальные инфекции и пневмония *Pneumocystis jiroveci*. Любые воспалительные симптомы необходимо оценивать и при необходимости назначать лечение.

Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса). Однако описанное время проявления более варьированное и эти явления могут наступить через много месяцев после начала лечения.

Остеонекроз. Хотя этиология считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелое угнетение иммунитета, высокое значение индекса массы тела), о случаях остеонекроза сообщалось, в частности, относительно пациентов с развитым ВИЧ-заболеванием и (или) длительным влиянием комбинированной антиретровирусной терапии (CART). Пациентам следует рекомендовать обратиться за советом к врачу, если они испытывают боли в суставах, негибкость суставов или затруднения во время движений.

Пациенты пожилого возраста. Тенофовир не был исследован у пациентов старше 65 лет. Пациенты старшего возраста имеют большую вероятность

ухудшения функции почек, поэтому необходимо быть осторожным при лечении Тенобелом пациентов пожилого возраста.

Беременность и период лактации

Ограниченные данные, полученные от беременных женщин (в пределах 300–1000 беременностей, завершившихся рождением ребенка), указывают на отсутствие пороков развития или токсического воздействия на плод/новорожденного, которые были бы связаны с тенофовиrom. Исследования на животных не указывали на токсическое воздействие на репродуктивную функцию. При необходимости можно рассмотреть целесообразность применения Тенобела во время беременности.

Исследования показали, что тенофовир выделяется в грудное молоко. Данные о влиянии тенофовира на новорожденных/младенцев недостаточны. Поэтому Тенобел не следует применять в период кормления грудью.

В целом, рекомендуется, чтобы ВИЧ- и HBV-инфицированные женщины не кормили грудью во избежание передачи ВИЧ и HBV ребенку.

Пациенты младше 12 лет.

В связи с отсутствием клинических данных о безопасности и эффективности препарата Тенобел 300 мг у детей младше 12 лет, его применение не рекомендуется.

Особенности влияния лекарственного средства на ^{способность} управлять транспортом и другими потенциально опасными механизмами

Исследования относительно влияния тенофовира на способность управлять автотранспортом и использовать механизмы не проводились. Пациентов следует проинформировать о наличии сообщений о головокружении при лечении Тенобелом.

Передозировка

Симптомы: в случае передозировки пациент должен находиться под наблюдением относительно признаков токсичности (см. раздел *Побочные действия*).

Лечение: тенофовир может выводиться с помощью гемодиализа, медианное значение клиренса тенофовира составляет 134 мл/мин. Неизвестно, выводится ли тенофовир с помощью перитонеального диализа.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из форматеры алюминиевой и фольги алюминиевой печатной.

По 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Владелец регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz