

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### Тенвир

#### Склад

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

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; крохмаль кукурудзяний; полісорбат 80; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат; опадри II Y-30-10671-A світло-блакитний (лактоза, моногідрат; гіпромелоза; титану діоксид (E 171); триацетин; індигокармін алюмінієвий лак (E 132)).

#### Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

#### Фармакотерапевтична група

Противірусні засоби прямої дії. Нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази. Код АТС J05A F.

#### Показання

##### *Інфекція ВІЛ-1*

Лікування ВІЛ-1 інфікованих у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами.

##### *Гепатит В*

Препарат Тенвир® призначений для лікування хронічного гепатиту В у дорослих із:

- скомпенсованим захворюванням печінки, з ознаками активної реплікації вірусу, постійним підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові та гістологічним проявом активного запалення та/або фіброзу;
- декомпенсованим захворюванням печінки (див. розділи «Побічні реакції» та «Особливості застосування»).

#### Протипоказання

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

#### Спосіб застосування та дози

Лікування розпочинає лікар, який має досвід у лікуванні ВІЛ-інфекції та (або) хронічного гепатиту В.

*Дорослі.* Вибір препарату Тенвир® для лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які вже мали досвід антиретровірусної терапії, базується на перевірці індивідуальної вірусної резистентності та (або) історії лікування пацієнтів.

Рекомендована доза для лікування ВІЛ становить 1 таблетку 1 раз на добу, яку необхідно приймати разом з їжею.

*Хронічний гепатит В.* Оптимальна тривалість лікування невідома.

Лікування пацієнтів з позитивною реакцією на антиген вірусу гепатиту В (HBeAg) без цирозу має тривати щонайменше 6-12 місяців після підтвердження сероконверсії HBe (зникнення антигенів вірусу гепатиту В та ДНК-вірусу гепатиту В з виявленням анти-HBe) або до сероконверсії HBs, або 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 має тривати щонайменше до сероконверсії HBs або до появи ознак зникнення ефективності лікування. У разі пролонгованого лікування, що триває довше 2 років, рекомендується регулярно проводити повторний перегляд лікування, щоб підтвердити, що продовження обраної терапії і надалі підходить для пацієнта.

*Пацієнти літнього віку.* На даний час 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. Пацієнтам з нирковими порушеннями тенофовіру дизопроксилу фумарат слід застосовувати у випадку, якщо потенційна користь лікування переважає потенційний ризик. Коригування інтервалу дозування рекомендується для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв.

*Незначні порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв).* Обмежені дані, отримані у результаті клінічних досліджень, свідчать що для пацієнтів з незначними порушеннями функцій нирок є оптимальним дозування тенофовіру дизопроксилу фумарату 1 раз на добу.

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

*Тяжкі порушення функцій нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.* Відповідне коригування дози не можна застосовувати через відсутність таблетки з іншим вмістом діючої речовини, отже, застосування препарату пацієнтам цієї групи не рекомендується. Якщо альтернативне лікування відсутнє, можна використати подовжені інтервали введення таким чином:

- тяжкі порушення функцій нирок: по 1 таблетці препарату Тенвір® приймати кожні 72-96 годин (двічі на тиждень);
- пацієнти, які перебувають на гемодіалізі: по 1 таблетці препарату Тенвір® кожні 7 діб після завершення сеансу гемодіалізу\*.

Зазначені коригування доз не були підтверджені у межах клінічних досліджень. Моделювання дає підстави припустити, що тривалий інтервал дозування не є оптимальним та може призвести до підвищеної токсичності, можливо, до неадекватної реакції. З цієї причини клінічну реакцію на лікування та функцію нирок потрібно уважно контролювати (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

\* Введення 1 раз на тиждень, допускається 3 сеанси гемодіалізу на тиждень, тривалістю приблизно 4 години кожен, або після 12 годин кумулятивного гемодіалізу.

Не можна дати рекомендацій стосовно дозування для пацієнтів без гемодіалізу з кліренсом < 10 мл/хв.

*Порушення функцій печінки.* У пацієнтів з порушеннями функції печінки немає необхідності у коригуванні дози (див. розділи «*Особливості застосування*» та «*Фармакокінетика*»).

При припиненні прийому препарату Тенвір® пацієнтів з хронічним гепатитом В, із супутнім інфікуванням ВІЛ або без супутнього інфікування потрібно уважно спостерігати з метою виявлення ознак загострення гепатиту (див. розділ «*Особливості застосування*»).

#### Побічні реакції

Приблизно 1 % пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксилу фумарат, перервали лікування у зв'язку з виникненням побічних реакцій з боку травного тракту.

Комбінована антиретровірусна терапія була пов'язана з метаболічними відхиленнями від норми, такими як гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, інсулінова резистентність, гіперглікемія та гіперлактатемія, підвищення рівня амілази, креатинінфосфокінази (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Комбінована антиретровірусна терапія була пов'язана з перерозподілом у ВІЛ пацієнтів жирів в організмі (ліподистрофія), включаючи втрату периферійного та лицьового підшкірного жиру, підвищену кількість внутрішньочеревного жиру, гіпертрофію грудей та накопичення жиру у спинно-шийній ділянці (бичачий горб).

У ВІЛ інфікованих пацієнтів з тяжкою імунною недостатністю на час введення комбінованої антиретровірусної терапії (CART) може виникнути реакція запалення на асимптоматичні або залишкові опортуністичні інфекції (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, зокрема у пацієнтів із загально визнаними факторами ризику, розвиненого ВІЛ-захворювання або тривалого впливу комбінованої антиретровірусної терапії (CART). Частота таких випадків невідома (див. розділ «*Особливості застосування*»).

*З боку нервової системи.*

Запаморочення.

*Порушення харчування та обміну речовин.*

Гіпофосфатемія, лактат-ацидоз, гіпокаліємія.

*Респіраторні, торакальні та середостінні порушення.*

Утруднене дихання, пневмонія.

*З боку травної системи.*

Діарея, блювання, нудота, метеоризм, порушення травлення, біль у животі, анорексія, панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи.*

Підвищення рівня трансаміназ (АЛТ, АСТ), гепатит, жирова дегенерація печінки, гепатомегалія.

*З боку шкіри та підшкірної целюлярної тканини.*

Висипання (макуло-папульозні або уртикарні), свербіж, ангіоневротичний набряк.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.*

Рабдоміоліз, остеомаліяція (проявляється як біль у кістках та нечасто є однією з причин переломів), м'язова слабкість, міопатія, артралгія.

*З боку сечовидільної системи.*

Гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, проксимальна ниркова тубулопатія (включаючи синдром Фанконі), підвищений креатинін, гострий тубулярний некроз, нефрит

(включаючи гострий інтерстиціальний нефрит), нефрогенний нецукровий діабет, протеїнурія, глюкозурія.

*Системні порушення та ускладнення у місці введення.*

Нездужання, гарячка, астенія, головний біль, втома, депресія, безсоння, занепокоєння, периферична нейропатія, нейтропенія, алергічні реакції.

Як наслідок проксимальної ниркової тубулопатії, можуть спостерігатися несприятливі реакції, зазначені під назвами систем організму вище: рабдоміоліз, остеомаліяція (проявляється як біль у кістках та нечасто є однією з причин переломів), гіпокаліємія, м'язова слабкість, міопатія та гіпофосфатемія. Ці явища не є такими, що у разі відсутності проксимальної ниркової тубулопатії вважаються причинно пов'язаними з лікуванням тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

У пацієнтів, хворих на гепатит В, після відміни лікування спостерігалися клінічні та лабораторні свідчення загострення гепатиту (див. розділ «*Особливості застосування*»).

#### Передозування

У випадку передозування за пацієнтом необхідний нагляд стосовно ознак токсичності (див. розділ «*Побічні реакції*»), якщо необхідно, слід застосовувати стандартне підтримуюче лікування.

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

#### Застосування у період вагітності або годування груддю

Клінічні дані стосовно впливу тенофовіру дизопроксилу фурамату на вагітність обмежені.

Дослідження на тваринах не вказують на прямі чи опосередковані несприятливі впливи тенофовіру дизопроксилу на вагітність, розвиток плода або постнатальний розвиток.

Тенофовіру дизопроксилу фумарат можна застосовувати у період вагітності тільки у випадку, якщо потенційна користь для матері виправдовує потенційний ризик для дитини.

Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату жінкам, які мають можливість завагітніти, необхідно супроводжувати застосуванням ефективних контрацептивних засобів.

Під час досліджень на тваринах було показано, що тенофовір проникає у грудне молоко. Невідомо, чи потрапляє тенофовір у молоко людини, тому рекомендується у разі застосування препарату припинити годування груддю.

ВІЛ- та HBV-інфікованим жінкам не можна годувати груддю, щоб уникнути передачі ВІЛ та HBV від матері до дитини.

#### Діти

Безпека та ефективність застосування пацієнтам віком до 18 років не були встановлені, тому препарат протипоказаний для застосування у педіатричній практиці.

#### Особливості застосування

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

Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату не було досліджено у пацієнтів віком до 18 років та у пацієнтів віком від 65 років. Пацієнти старшого віку мають більшу ймовірність погіршення

функції нирок, отже, слід бути обережним при лікуванні тенофовіру дизопроксилу фумаратом пацієнтів старшого віку.

Пацієнтів необхідно поінформувати про відсутність доказів того, що тенофовіру дизопроксилу фумарат запобігає ризику передачі ВІЛ іншим особам шляхом статевого контакту або потрапляння у кров. Слід вживати відповідні запобіжні заходи.

Тенвір® містить лактози моногідрат, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, лактазної недостатності чи порушенням глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати препарат.

*Супутнє введення інших лікарських засобів.*

- Тенвір® не слід вводити з іншими лікарськими засобами, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат.
- Тенвір® не слід вводити одночасно з адефовіру дипівоксилем.
- Не рекомендується одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину. Одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину призводить до 40-60 % підвищення системної експозиції до диданозину, що може збільшувати ризик пов'язаних з диданозином несприятливих явищ. Повідомлялося про нечасті, іноді летальні випадки панкреатиту та лактоацидозу. Зменшене дозування 250 мг диданозину, що вводиться разом з терапією тенофовіру дизопроксилу фумаратом, було пов'язано з повідомленнями про високу частоту вірусологічно невдалого лікування при кількох досліджених комбінаціях для лікування ВІЛ-1 інфекції.

*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 поєднували з ламівудином та абакавіром, а також з ламівудином та диданозином за схемою введення 1 раз на добу.

*Функція 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 у клінічній практиці (див. розділ «Побічні реакції»).

Безпечність застосування тенофовіру для нирок досліджувалася тільки у пацієнтів з дуже обмеженими ступенями порушень ниркової функції (кліренс креатиніну < 80 мл/хв).

Рекомендується проведення розрахування кліренсу креатиніну в усіх пацієнтів до початку лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом та спостереження за функцією нирок (кліренс креатиніну та рівень фосфату у сироватці крові) кожні 4 тижні протягом першого року, а потім – кожні 3 місяці. Для пацієнтів з підвищеним ризиком порушення ниркової функції, включаючи пацієнтів, які раніше мали ознаки порушення функцій нирок під час отримання адефовіру дипівоксилу, слід розглянути необхідність проведення частішого спостереження за функцією нирок.

Пацієнти з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв, у тому числі пацієнти, які потребують гемодіалізу. Дані про безпеку та ефективність дії тенофовіру дизопроксилу фумарату для пацієнтів з порушеною функцією нирок обмежені. Тому тенофовіру дизопроксилу фумарат слід застосовувати, якщо потенційна користь лікування вважається такою, що перевищує потенційний ризик. Застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та пацієнтам, які потребують гемодіалізу, не рекомендується. Якщо жодне альтернативне лікування недоступне, слід корегувати інтервал дозування та уважно спостерігати за функцією нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

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 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 пацієнтів зі зменшенням кліренсу креатиніну до < 50 мл/хв або зменшенням рівня фосфату у сироватці крові до < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л).

Слід уникати застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з одночасним або нещодавним 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 спостерігати за функцією нирок.

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 при одночасному введенні. Якщо немає нагальної необхідності, одночасне застосування лікарських засобів, що виводяться нирковим шляхом, не рекомендується. Якщо такого застосування уникнути неможливо, слід щотижнево спостерігати за функцією нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Вплив на кістки.* Повідомлялося, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів під час 144-тижневого контрольованого клінічного дослідження, у якому порівнювали тенофовіру дизопроксилу фумарат зі ставудином у комбінації з ламівудином та іфавіренцом у пацієнтів, які раніше не приймали антиретровірусні препарати, в обох експериментальних групах спостерігали невелике зменшення мінеральної щільності кістки стегна та хребта. За 144 тижні зменшення мінеральної щільності кістки хребта та зміни біомаркерів кістки були значно більшими у групі, яка отримувала тенофовіру дизопроксилу фумарат. Зменшення мінеральної щільності кісток стегна були значно більшими в цій групі до 96 тижнів. Проте після 144 тижнів не спостерігалось підвищеного ризику переломів або свідчень клінічно істотних відхилень стану кісток від норми.

Кісткові аномалії (що нечасто були однією з причин переломів) можуть бути пов'язані з проксимальною нирковою тубулопатією (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо виникає підозра на кісткові аномалії, тоді слід отримати відповідні консультації.

*Хвороби печінки.* Дані щодо 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 (CPT), обмежені. Такі пацієнти можуть мати більш високий ризик серйозних побічних реакцій з боку печінки та нирок. Унаслідок цього в цій популяції пацієнтів гепатобілярні та ниркові параметри потрібно контролювати уважніше.

#### *Загострення гепатиту*

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

*Загострення після припинення лікування.* Також повідомлялося про гострий напад гепатиту у пацієнтів, які припинили лікування гепатиту В. Загострення після лікування зазвичай 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 функціональний стан печінки за клінічними та лабораторними показниками. У разі необхідності може бути виправданим 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 некомпенсованим захворюванням печінки загострення гепатиту є особливо серйозними, а іноді летальними.

*Супутнє інфікування гепатитом С або D.* Дані щодо ефективності застосування тенофовіру пацієнтам 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, 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 у лікуванні або відміни лікування. Проте слід відзначити, що підвищення рівня АЛТ може бути частиною кліренсу у хворих на вірусний гепатит В під час лікування тенофовіром, див. вище «*Загострення гепатиту*».

*Лактат-ацидоз.* Про лактат-ацидоз, що зазвичай пов'язаний з жировою дегенерацією печінки, повідомлялося при застосуванні аналогів нуклеозидів. Доклінічні та клінічні дані вказують на те, що ризик виникнення лактат-ацидозу, ефекту впливу класу аналогів нуклеозиду, для тенофовіру дизопроксилу фумарату є низьким. Проте, оскільки тенофовір структурно близький до аналогів нуклеозиду, цей ризик не можна виключити. Ранні симптоми (симптоматична гіперлактатемія) включають доброякісні симптоми з боку системи травлення (нудоту, блювання та біль у животі), неспецифічне нездужання, втрату апетиту, втрату маси тіла, респіраторні симптоми (часте та (або) глибоке дихання) або неврологічні симптоми (включаючи рухову слабкість). Лактат-ацидоз має високу летальність та може бути пов'язаний з панкреатитом, печінковою недостатністю або нирковою недостатністю. Взагалі лактат-ацидоз спостерігається після кількох місяців лікування.

Лікування аналогами нуклеозиду необхідно припинити у випадку симптоматичної гіперлактемії та метаболічного або молочного ацидозу, поступово зростаючої гепатомегалії або швидкого підвищення рівнів амінотрансферази.

Слід бути обережним при введенні аналогів нуклеозиду будь-якому пацієнту (особливо жінкам з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювання печінки та жирової дегенерації печінки (включаючи певні лікарські засоби та алкоголь). Лікування пацієнтів, які мають супутнє інфікування гепатитом С, альфа-інтерфероном та рибавірином може становити особливий ризик.

За пацієнтами з підвищеним ризиком слід ретельно спостерігати.

*Ліподистрофія (ліпоатрофія/ліпоматоз).* У пацієнтів із ВІЛ-інфекцією комбінована антиретровірусна терапія була пов'язана з перерозподілом жиру в організмі (ліподистрофія). Тривалі наслідки цих явищ на сьогодні невідомі. Підвищений ризик ліподистрофії був зумовлений, зокрема, літнім віком пацієнтів та пов'язаний з більшою тривалістю антиретровірусного лікування та зі спричиненими порушеннями метаболізму. Слід звертати увагу на показники ліпідів сироватки крові натще та на рівень глюкози в крові. У разі клінічної необхідності слід контролювати порушення метаболізму ліпідів (див. розділ «*Побічні реакції*»).

*Порушення мітохондріальної функції.* Було показано *in vitro* та *in vivo*, що нуклеозидні та нуклеотидні аналоги призводять до ураження мітохондрій різного ступеня. Надходили повідомлення про мітохондріальну дисфункцію у ВІЛ-негативних дітей раннього віку, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів *in utero* та (або) у постнатальний період. Основними несприятливими явищами, про які повідомлялися, були гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто є короткочасними. Надходили повідомлення про деякі неврологічні порушення, що починалися пізніше (гіпертонія, конвульсії, аномальна поведінка). На сьогодні невідомо, чи неврологічні порушення є тимчасовими чи постійними. Будь-яка дитина, яка зазнала впливу аналогів нуклеозиду та нуклеотиду *in utero*, навіть ВІЛ-негативні діти, мають пройти клінічне та лабораторне спостереження та повне обстеження стосовно можливості порушення мітохондріальної функції у випадку відповідних симптомів. Ці результати не впливають на поточні національні рекомендації застосовувати антиретровірусне 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 (combination antiretroviral therapy – CART) 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 початку CART. Відповідними прикладами є цитомегаловірусний риніт, генералізовані та (або) вогнищеві мікобактеріальні інфекції та пневмонія *Pneumocystis jiroveci*. Будь-які симптоми запалення слід оцінювати та при необхідності призначати лікування.

*Остеонекроз.* Хоча етіологія вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, тяжке пригнічення імунітету, високий індекс маси тіла), про випадки остеонекрозу повідомлялося особливо стосовно пацієнтів з розвиненим ВІЛ-захворюванням та (або) тривалим впливом комбінованої антиретровірусної терапії (CART). Пацієнтам слід порадити звернутися за порадою до лікаря, якщо вони відчувають болі у суглобах, негнучкість суглобів або утруднення під час рухів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Не було проведено досліджень стосовно впливу на здатність керувати автомобілем та використовувати механізми. Проте пацієнти мають бути поінформовані, що повідомлялося про запаморочення під час лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

На основі результатів експериментів *in vitro* та відомого шляху виведення тенофовіру можливість взаємодій, що опосередковуються CYP450, за участі тенофовіру та інших лікарських засобів низька.

*Не рекомендується одночасне застосування.*

Тенвір® не слід вводити з іншими лікарськими засобами, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат.

Тенвір® не слід вводити одночасно з адефовіру дипівоксилем.

*Диданозин.* Одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування» та таблицю 2).

*Медичні препарати, що виводяться нирками.* Оскільки тенофовір головним чином виводиться нирками, одночасне введення 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 у сироватці крові та (або) лікарських препаратів, що вводяться одночасно.

Враховуючи, що такролім може впливати на функцію нирок, рекомендується ретельне спостереження, якщо він вводиться з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

*Інші взаємодії.*

Взаємодії між тенофовіру дизопроксилу фумаратом, інгібіторами протеази та антиретровірусними засобами, що не є інгібіторами протеази, зазначені в таблиці 2 нижче (збільшення позначено «↑», зменшення – «↓», відсутність змін – «↔»), двічі на добу – «b.i.d.» та один раз на добу – «q.d.»).

Таблиця 2

Взаємодії між тенофовіру дизопроксилу фумаратом та іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб за напрямками лікування (доза в мг)	Вплив на рівні препарату, середня відсоткова зміна  AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Рекомендація стосовно одночасного введення з тенофовіру дизопроксилу фумаратом 300 мг
<b>ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ</b>		
<b>Антиретровірусні</b>		
<b>Інгібітори протеази</b>		
Атазанавір/ритонавір (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Атазанавір: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 % Тенофовір: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція до тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід ретельно спостерігати за функцією нирок.
Лопінавір/ритонавір (400 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Лопінавір/ритонавір. Немає істотного впливу на параметри ФК лопінавіру/ритонавіру. Тенофовір: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція до тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід ретельно спостерігати за функцією нирок.

<p>Дарунавір/ритонавір (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)</p>	<p>Дарунавір.</p> <p>Немає істотного впливу на параметри ФК дарунавіру/ритонавіру.</p> <p>Тенофовір:</p> <p>AUC: ↑ 22 %</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 37 %</p>	<p>Коригування дози не рекомендується. Збільшена експозиція до тенофовіру може посилювати пов'язані з тенофовіром несприятливі явища, включаючи ниркові порушення. Слід ретельно спостерігати за функцією нирок.</p>
<p><b>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (nucleoside reverse transcriptase inhibitors – NRTIs)</b></p>		
<p>Диданозин</p>	<p>Одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину призводить до 40-60 % підвищення системної експозиції до диданозину, що може збільшувати ризик пов'язаних з диданозином несприятливих явищ. Повідомлялося про нечасті, іноді летальні випадки панкреатиту та лактоцидозу. Одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину у дозі 400 мг на добу було пов'язане зі значним зменшенням кількості клітин CD4, можливо, у зв'язку з міжклітинною взаємодією, що підвищує фосфорильований (тобто активний) диданозин. Зменшене дозування у 250 мг диданозину, 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.</p>	<p>Одночасне введення тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину не рекомендується.</p>

Адефовіру дипівоксил	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід вводити одночасно з адефовіру дипівоксилом.
Ентекавір	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Не було клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій, якщо тенофовіру дизопроксилу фумарат вводити одночасно з ентекавіром.

Дослідження, проведені з іншими лікарськими засобами. Не спостерігалось клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій, якщо тенофовіру дизопроксилу фумарат вводити одночасно з емтрицитабіном, ламівудином, індинавіром, іфавіренцом, нельфінавіром, саквінавіром (підсиленого ритонавіру), метадоном, рибавірином, рифампіцином, такролімом та гормональним контрацептивом норгестиматом/етинілестрадіолом.

#### Фармакологічні властивості

##### Фармакодинаміка.

Тенофовіру дизопроксилу фумарат – це фумаратна сіль пропрепарату тенофовіру дизопроксилу. Тенофовіру дизопроксил всмоктується та перетворюється на активну речовину тенофовір, що є аналогом нуклеотид 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 та 50 годин у стані покою у мононуклеарних клітинах периферійної крові (peripheral blood mononuclear cells – PBMCs). Тенофовіру дифосфат інгібує ВІЛ-1 зворотну транскриптазу та HBV полімерази шляхом конкуренції прямого зв'язування з природним субстратом диоксирибонуклеотиду, перериваючи ланцюжок ДНК після приєднання до ДНК. Тенофовіру дифосфат є слабким інгібітором клітинних полімераз  $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ . В аналізах *in vitro* тенофовір з концентраціями до 300 мкмоль/л також показав вплив на синтез мітохондріальної ДНК або утворення молочної кислоти.

##### Фармакокінетика.

Тенофовіру дизопроксилу фумарат – 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

Повідомлялося, що після перорального введення ВІЛ-інфікованим пацієнтам тенофовіру дизопроксилу фумарат швидко всмоктується та перетворюється на тенофовір. Введення численних доз тенофовіру дизопроксилу фумарату з їжею ВІЛ-інфікованим пацієнтам призводило до середніх (коефіцієнт варіації, % [CV, %]) значень для тенофовіру C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> та C<sub>min</sub> 326 (36,6 %) нг/мл, 3,324 (41,2 %) нг·год/мл та 64,4 (39,4 %) нг/мл відповідно. Максимальні концентрації тенофовіру спостерігаються у сироватці крові у межах 1 години після введення натще та у межах 2 годин, якщо його приймати з їжею. При пероральному введенні тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам натще становила приблизно 25 %. Введення тенофовіру дизопроксилу фумарату з багатою на жири їжею підвищувало пероральну біодоступність, при цьому значення AUC тенофовіру збільшувалося приблизно на 40 %, а C<sub>max</sub> – приблизно на 14 %. Після першої дози тенофовіру дизопроксилу фумарату, отриманої після багатої на жири їжі, медіанне значення C<sub>max</sub> у сироватці

крові було в діапазоні значень від 213 до 375 нг/мл. Проте введення тенофовіру дизопроксилу фумарату з легкою їжею не мало істотного впливу на фармакокінетику тенофовіру.

#### Розподіл

Повідомлялося, що після перорального введення тенофовіру дизопроксилу фумарату тенофовір розподіляється до багатьох тканин, при цьому найбільші концентрації спостерігаються у нирках, печінці та у вмісті кишечника (доклінічні дослідження). Зв'язування *in vitro* тенофовіру з білком плазми або сироватки крові становило менше 0,7 % та 7,2 % відповідно у 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.

#### 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 у незміненому виді з сечею. Загальній кліренс було оцінено приблизно в 230 мл/год/кг (приблизно 300 мл/хв). Нирковий кліренс було оцінено приблизно у 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 введення остаточний період напіввиведення тенофовіру становить від 12 до 18 годин.

#### Лінійність-нелінійність

Повідомлялося, що показники фармакокінетики тенофовіру не залежали від дози тенофовіру дизопроксилу фумарату у діапазоні від 75 до 600 мг та не зазнавали впливу повторного введення при будь-якому рівні дози.

#### Ниркові порушення

Повідомлялося, що параметри фармакокінетики тенофовіру визначалися після введення одноразової дози 245 мг тенофовіру дизопроксилу 40 неінфікованим ВІЛ та HBV пацієнтам з нирковими порушеннями різного ступеня, що визначалися відповідно до початкового значення кліренсу креатиніну (нормальна функція нирок, якщо CrCl > 80 мл/хв; невеликі порушення – при CrCl 50-79 мл/хв; помірні – при CrCl 30-49 мл/хв та тяжкі – при CrCl 10-29 мл/хв). Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок середня (% CV) експозиція до тенофовіру збільшилася з 2 185 (12 %) нг·год/мл в осіб з CrCl > 80 мл/хв до відповідно 3 064 (30 %) нг·год/мл, 6 009 (42 %) нг·год/мл та 15 985 (45 %) нг·год/мл у пацієнтів з незначними, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок. Очікується, що збільшення інтервалу між введенням препарату призведе до більш високих пікових концентрацій у плазмі крові та менших рівнів  $C_{min}$  у пацієнтів з нирковими порушеннями порівняно з пацієнтами, які мають нормальну функцію нирок. Клінічне значення цього невідоме.

У пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок (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.

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

Фармакокінетика тенофовіру у пацієнтів без гемодіалізу з кліренсом креатиніну < 10 мл/хв та у пацієнтів з ESRD, контролювання стану яких здійснюється шляхом очеревиного або іншими формами діалізу, не досліджувалася.

#### Печінкові порушення

Одноразова доза тенофовіру дизопроксилу 245 мг вводилася неінфікованим ВІЛ та HBV пацієнтам з різним ступенями печінкових порушень, що визначалися відповідно до класифікації Child-Pugh-Turcotte (CPT). 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.

#### Основні фізико-хімічні властивості

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-блакитного кольору, капсулоподібної форми, двоопуклі, з тисненням «TNV» з одного боку і гладкі – з іншого.

#### Термін придатності

2 роки.

#### Умови зберігання

Зберігати у щільно закритій оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

#### Упаковка

По 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у контейнерах з поліетилену високого тиску, закритих кришками з герметичною укупоркою фольгою, з вміщеними пакетиками із силікагелем. По 1 контейнеру у картонній коробці.

#### Категорія відпуску

За рецептом.

#### Виробник

Ципла Лтд, Індія/Cipla Ltd, India.

#### Місцезнаходження

Секція VII, Дільниці №№ L-139, S-103 та M-62, Верна Індастріал Естейт, Верна, Гоа – 403 722, Індія/Unit VII, Plot № L-139, S-103 & M-62, Verna Industrial Estate, Verna, Goa IN – 403 722, India.