Тенофовир+Эмтрицитабин ВМ



Код АТХ:

- J05AR03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Тенофовир
- Эмтрицитабин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, овальные, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
тенофовир дизопроксил фумарат	300 мг
эмтрицитабин	200 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 300 мг, лактозы моногидрат - 80 мг, кроскармеллоза натрия - 60 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный - 50 мг, магния стеарат - 10 мг.

Состав пленочной оболочки: Вивакоат PC-8T-181 (Синий) - 40 мг (лактозы моногидрат - 40%, гипромеллоза - 28%, титана диоксид - 22.5%, триацетин - 8%, индигокармин - 1.5%).

30 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный противовирусный препарат с фиксированными дозами тенофовира дизопроксила фумарата и эмтрицитабина. Обладает специфичной активностью по отношению к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и вирусу гепатита В.

Тенофовира дизопроксил фумарат in vivo превращается в тенофовир, аналог нуклеозидмонофосфата (нуклеотида) аденозина монофосфата, являющийся нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы. Эмтрицитабин представляет собой нуклеозидный аналог цитидина.

Тенофовир и эмтрицитабин фосфорилируются под действием внутриклеточных ферментов с образованием

тенофовира дифосфата и эмтрицитабина трифосфата соответственно. И тенофовир, и эмтрицитабин при их одновременном присутствии в клетках могут быть полностью фосфорилированы. Тенофовира дифосфат и эмтрицитабина трифосфат конкурируют с натуральными субстратами дезоксиаденозин 5'-трифосфатом и дезокситидин 5'-трифосфатом соответственно, ингибируя обратную транскриптазу ВИЧ-1, результатом чего является терминация синтеза цепи ДНК. И тенофовира дифосфат, и эмтрицитабина трифосфат являются слабыми ингибиторами ДНК-полимераз млекопитающих, не наблюдалось признаков токсичности по отношению к митохондриям in vitro и in vivo.

При использовании комбинированного препарата, содержащего в фиксированной дозе тенофовира дизопроксил фумарат и эмтрицитабин, in vitro отмечался синергизм противовирусной активности. В исследованиях комбинированного применения препарата с ингибиторами протеаз ВИЧ и с нуклеозидными и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1 отмечались аддитивные или синергические эффекты.

Противовирусная активность тенофовира в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивалась на линиях лимфобластоидных клеток, первичных моноцитах/макрофагах и лимфоцитах периферической крови. EC_{50} составила 0.04-8.5 мкмоль. В культуре клеток тенофовир проявил противовирусную активность в отношении ВИЧ-1 подтипов A, B, C, D, E, F, G (EC_{50} находилась в диапазоне 0.5-2.2 мкмоль), а также угнетающее действие на некоторые штаммы ВИЧ-2 (EC50 находилась в диапазоне 1.6-4.9 мкмоль).

Противовирусная активность эмтрицитабина в отношении лабораторных и донорских штаммов ВИЧ-1 оценивалась на колониях клеток лимфобластоидов (клеточная линия MAGI-CCR5) и мононуклеарных клеток периферической крови. EC_{50} находилась в пределах от 0.0013 до 0.64 мкмоль (0.0003-0.158 мг/мл).

Эмтрицитабин проявил противовирусную активность в отношении культуры клеток подтипов ВИЧ-1 A, B, C, D, E, F и G (EC_{50} составила 0.007-0.075 мкмоль) и показал выборочное угнетающее действие на некоторые штаммы ВИЧ-2 (EC_{50} составила 0.007-1.5 мкмоль).

В исследованиях in vitro и у некоторых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, наблюдалась резистентность к тенофовиру и эмтрицитабину, возникновение которой было обусловлено K65R и M184V/1 аминокислотными замещениями в обратной транскриптазе ВИЧ соответственно.

Других механизмов появления резистентности к тенофовиру или эмтрицитабину выявлено не было.

Фармакокинетика

Одна таблетка препарата биоэквивалентна одной капсуле эмтрицитабина (200 мг) плюс одной таблетке тенофовира дизопроксила фумарата (300 мг). После приема однократной дозы комбинированного препарата натощак и с пищей C_{max} тенофовира дизопроксила фумарата и эмтрицитабина в сыворотке наблюдались в интервале от 0.5 до 3 ч и от 0.5 до 4.1 ч соответственно. В результате приема таблеток комбинированного препарата с пищей увеличивалась его биодоступность, при этом AUC и C_{max} тенофовира возрастали приблизительно на 35% и 15% соответственно, а содержание эмтрицитабина не менялось.

Тенофовира дизопроксила фумарат

После приема внутрь у ВИЧ-инфицированных больных тенофовира дизопроксила фумарат быстро всасывается и превращается в тенофовир. C_{max} тенофовира в сыворотке достигается через 1 ч после приема натощак и через 2 ч после приема с пищей. Биодоступность тенофовира и тенофовира дизопроксила фумарата после приема внутрь натощак составляет приблизительно 25%.

Связывание тенофовира дизопроксила фумарата с белками плазмы человека in vitro составляет менее 0.7% и не зависит от концентрации в пределах 0.01-25 мкг/мл. В in vitro исследованиях было доказано, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не угнетают ферменты цитохрома P450 человека. Более того, при концентрациях значительно выше терапевтических (более 300 раз) тенофовир не воздействует на метаболические процессы с участием других изоферментов цитохрома P450 (цитохром P3A4, P2Д6, P2C9, P2E1 и др.). Тенофовира дизопроксила фумарат не воздействует на изоферменты цитохрома P450 за исключением P1A1/2, когда наблюдались небольшие, но статистически значимые изменения (6%). Выведение тенофовира главным образом происходит через почки посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

После однократного приема препарата внутрь $T_{1/2}$ тенофовира составляет примерно 17 ч.

Исследования показывают, что фармакокинетика тенофовира не зависит от дозы тенофовира дизопроксила фумарата (при режиме дозирования от 75 до 600 мг), также как и в случаях многократного приема препарата при различном режиме дозирования.

Эмтрицитабин

После приема внутрь отмечается быстрая и значительная абсорбция эмтрицитабина; C_{max} в плазме достигается через 1-2 ч после приема. После многократного перорального приема эмтрицитабина у 20 ВИЧ-инфицированных больных C_{max} эмтрицитабина в плазме при равновесном состоянии (среднее±стандартное отклонение) составляет 1.8±0.7 мкг/мл, а AUC при 24-часовом интервале между приемами препарата составляет 10±3.1 ч×мкг/мл. Средние значения минимальных концентраций препарата в плазме спустя 24 ч после приема в равновесном состоянии составляют или превышают среднее значение IC_{90} - концентрации, необходимой для подавления репликации 90% вирусов in vitro.

Значение средней абсолютной биодоступности эмтрицитабина в капсулах по 200 мг при приеме натощак составляет

93%. Содержание эмтрицитабина в крови не изменяется при одновременном приеме эмтрицитабина с пищей.

In vitro связывание эмтрицитабина с белками плазмы человека составляет менее 4% и не зависит от концентрации в диапазоне от 0.02 до 200 мкг/мл. Данные исследований in vitro указывают на то, что эмтрицитабин не оказывает ингибирующего влияния на изоферменты цитохрома P450 человека. Эмтрицитабин в основном выводится почками (приблизительно 86%) и через кишечник (приблизительно 14%). 13% от введенной лозы эмтрицитабина были обнаружены в моче в виде трех предполагаемых метаболитов. Системный клиренс эмтрицитабина в среднем равен 307 мл/мин.

Метаболиты эмтрицитабина включают 3'-сульфоксид диастереомеры (примерно 9% дозы) и их конъюгат с глюкуроновой кислотой в форме 2-O-глюкуронида (примерно 4% от дозы). После однократного перорального приема дозы $T_{1/2}$ эмтрицитабина составляет примерно 10 ч. При последующем дозировании в курсовом режиме значение внутриклеточного $T_{1/2}$ эмтрицитабина - 5-трифосфата (активная часть эмтрицитабина) в мононуклеарных клетках периферической крови составляет 39 ч.

Эмтрицитабин выводится путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

При многократном приеме препарата, содержащего эмтрицитабина в дозах от 25 до 200 мг, параметры его фармакокинстики находятся в пропорциональной зависимости от дозы.

Доклинические данные по безопасности

Тенофовира дизпроксила фумарат не показал значительной канцерогенной активности в длительных исследованиях на крысах при пероральном приеме. У мышей была отмечена низкая частота возникновения опухолей двенадцатиперстной кишки, которые были расценены как вероятно связанные с высокими концентрациями тенофовира дизопроксила фумарата в ЖКТ при введении препарата в достаточно высокой дозе 600 мг/кг. Механизм образования опухоли у мышей и потенциальное значение этого эффекта применительно к людям до конца не понятны. Тест на клетках лимфомы мыши in vitro тенофовира дизопроксила фумарата показал мутагенное действие, но при изучении мутагенного действия in vitro в бактериальном тесте (тест Эймса) были получены отрицательные результаты. В микроядерном тесте у мышей in vivo при введении тенофовира дизопроксила фумарата самцам в дозе вплоть до 2000 мг/кг результат был также отрицательным.

Эмтрицитабин не показал мутагенного или кластерного действия в стандартных тестах генетической токсичности. В исследованиях канцерогенности эмтрицитабина при введении крысам и мышам в течение длительного времени не выявлено какого-либо канцерогенного действия препарата.

Показания к применению:

Лечение ВИЧ-1 и ВИЧ-2 инфекции у взрослых (в составе комбинированной антиретровирусной терапии).

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

Почечная недостаточность с КК <30 мл/мин, а также пациенты, которым необходим гемодиализ; период лактации; возраст до 18 лет; одновременное применение с диданозином, адефовиром и другими препаратами, содержащими тенофовир или эмтрицитабин; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (препарат содержит лактозу); повышенная чувствительность к тенофовиру, эмтрицитабину и/или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью: почечная недостаточность с КК >30 мл/мин и <50 мл/мин; пожилой возраст старше 65 лет.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, во время приема пищи или натощак, по 1 таб. препарата 1 раз/сут.

Антиретровирусная терапия показана, как правило, в течение всей жизни. Длительность терапии препаратом определяется индивидуально лечащим врачом.

Пациентам пожилого возраста следует с осторожностью подбирать режим дозирования, учитывая большую частоту нарушений функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания или применение других лекарственных средств.

Нет необходимости корректировать дозу для **пациентов с КК 50-80 мл/мин.** У таких пациентов необходимо

проводить постоянный контроль КК и содержания фосфатов в сыворотке крови. У **пациентов с КК 30-49 мл/мин** интервал между приемами доз препарата следует корректировать в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице. При лечении таких пациентов необходимо следить за клинической реакцией на лечение и функцией почек. Препарат не следует назначать **пациентам с КК менее 30 мл/мин** или с **терминальной стадией почечной недостаточности**, **требующей проведения диализа**.

Таблица. Коррекция дозы у пациентов с измененным КК

	КК (мл/мин)[1]	
	≥50	**30-49**
Рекомендуемый интервал между приемами	Каждые 24 ч	Каждые 48 ч

[1] При подсчетах использовали идеальную массу тела.

С учетом минимального печеночного метаболизма и преимущественного выведения эмтрицитабина почками, представляется маловероятной необходимость коррекции дозы препарата при **нарушении функции печени**.

Побочное действие:

Т.к. препарат содержит эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат, то при его приеме возможно возникновение побочных реакций, по характеру и степени тяжести сходных с теми, которые возникают при приеме этих антиретровирусных препаратов.

Побочные действия классифицировали по частоте согласно рекомендациям ВОЗ следующим образом: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%).

Тенофовира дизопроксил фумарат

Со стороны обмена веществ: очень часто - гипофосфатемия; нечасто - гипокалиемия; редко - лактацидоз.

Со стороны нервной системы: очень часто - головокружение; часто - головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, рвота, тошнота; часто - боль в животе, вздутие живота, метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто - панкреатит; редко - жировая дистрофия печени, гепатит.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - повышение концентрации креатинина, протеинурия; редко - нарушения функции почек, в т.ч. острые, почечная недостаточность, острый некроз канальцев почек, почечная тубулопатия проксимального типа (включая синдром Фанкони), нефрит, в т.ч. острый интерстициальный нефрит, нефрогенный несахарный диабет.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто - сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - рабдомиолиз, мышечная слабость; редко - остеомаляция (проявляется болью в костях, изредка приводит к переломам), миопатия.

Аллергические реакции: редко - ангионевротический отек.

Прочие: очень часто - астения.

Эмтрицитабин

Со стороны системы кроветворения: часто - нейтропения; нечасто - анемия.

Со стороны обмена веществ: часто - гипергликемия, гипертриглицеридемия.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение, бессонница, нарушения сна.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, тошнота; часто - повышение активности амилазы, в т.ч. панкреатической амилазы, повышение активности сывороточной липазы, рвота боль в животе, диспепсия, повышение активности АСТ и/или АЛТ, гипербилирубинемия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто - везикулярно-буллезная, пустулезная сыпь, макуло-папулезная сыпь, зуд, изменение цвета кожи.

Аллергические реакции: часто - крапивница; нечасто - ангионевротический отек.

Прочие: очень часто - повышение активности креатинкиназы; часто - боли, астения.

Нежелательные реакции, представленные ниже, могут появляться при применении комбинированной антиретровирусной терапии.

Метаболические нарушения: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гиперлактатемия, липодистрофия, в т.ч. потеря периферического и лицевого подкожного жира, увеличение внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофия молочных желез, дорсо-цервикальное ожирение ("горб буйвола").

Остеонекроз. Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с факторами риска или при длительной комбинированной противовирусной терапии. Частота неизвестна.

Синдром восстановления иммунитета. Могут возникнуть воспалительные реакции в ответ на бессимптомные или резидуальные оппортунистические инфекции, такие как цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями и пневмония, аутоиммунные нарушения (например, болезнь Грейвса), которые могут возникнуть через несколько месяцев после начала лечения.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат следует применять во время беременности только в том случае, если предполагаемая польза от лечения для матери превышает потенциальный риск для плода.

ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуют кормить грудью с целью предупреждения риска постнатальной передачи ВИЧ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Взаимодействие, связанное с наличием тенофовира

При одновременном приеме тенофовира с *диданозином* системная экспозиция диданозина увеличивается на 40-60%, в связи с чем возрастает риск развития побочных эффектов диданозина (таких как панкреатит, лактацидоз, в т.ч. с летальным исходом). Одновременное назначение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг/сут приводило к уменьшению количества С04-лимфоцитов (вероятно, за счет внутриклеточного взаимодействия увеличивается фосфорилирование диданозина). Совместное применение комбинации тенофовир+эмтрицитабин и диданозина не рекомендуется.

Препарат не следует применять одновременно с *адефовиром*, т.к. в исследованиях in vitro показано практически идентичное противовирусное действие тенофовира и адефовира.

При одновременном назначении тенофовира с *энтекавиром* не выявлено значимого лекарственного взаимодействия.

Атазанавир способен повышать концентрацию тенофовира. Механизм такого взаимодействия не установлен. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, которые вместе с комбинацией тенофовир+эмтрицитабин получают атазанавир. При совместном назначении с комбинацией тенофовир+эмтрицитабин рекомендуется принимать атазанавир в дозе 300 мг вместе с ритонавиром в дозе 100 мг. Не следует принимать препарат одновременно с атазанавиром без ритонавира.

При одновременном применении с *лопинавиром/ритонавиром* или с *дарунавиром/ритонавиром* происходит увеличение AUC тенофовира на 32% и 22% соответственно, что потенциально может привести к появлению побочных эффектов тенофовира, включая почечные нарушения. Необходим тщательный контроль функции почек.

Тенофовир выводится из организма, в основном, через почки. Одновременное применение комбинации тенофовир+эмтрицитабин с препаратами, которые влияют на функцию почек или конкурируют за активную канальцевую секрецию, может повысить концентрацию в сыворотке крови тенофовира и/или других совместно применяемых препаратов, которые выводятся почками. Необходимо избегать применения комбинации тенофовир+эмтрицитабин одновременно или после недавнего лечения *нефротоксичными препаратами (например, аминогликозиды, амфотрецин В, фоскарнет, пентамидин, ванкомицин, цидофовир, ганцикловир или интерлейкин-2)*.

С учетом того, что *такролимус* оказывает влияние на функцию почек, рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациента при совместном назначении такролимуса с комбинацией тенофовир+эмтрицитабин.

Не наблюдалось клинически значимого лекарственного взаимодействия между тенофовиром и *эмтрицитабином, ламивудином, индинавиром, эфавирензом, нелфинавиром, саквинавиром (бустированным ритонавиром), метадоном, рибавирином, рифампицином, гормональными пероральными контрацептивами (норгестимат/этинилэстрадиол)*.

Взаимодействие, связанное с наличием эмтрицитабина

Не наблюдалось клинически значимого лекарственного взаимодействия между эмтрицитабином и *фамцикловиром, индинавиром, ставудином, тенофовира дизопроксила фумаратом, зидовудином*.

Особые указания и меры предосторожности:

Препарат не следует назначать одновременно с препаратами, которые содержат тенофовир, эмтрицитабин, или с препаратами, которые содержат ламивудин (из-за его сходства с эмтрицитабином) или адефовир (из-за его сходства с тенофовиром).

Не рекомендуется применение препарата в качестве составного элемента трехкомпонентной нуклеозидной схемы лечения.

Во избежание осложнений препарат следует применять под контролем врача, имеющего опыт ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Пациентов необходимо предупредить, что им не следует одновременно самостоятельно применять другие препараты.

Нерегулярный прием препарата может привести к развитию устойчивости вируса и снижению эффективности лечения.

Терапия препаратом не снижает риска передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании крови и поэтому не отменяет необходимости соблюдения соответствующих мер предосторожности.

При применении у ВИЧ-инфицированных лиц нуклеотидных и нуклеозидных аналогов в сочетании с другими антиретровирусными препаратами сообщалось о развитии лактацидоза и выраженного увеличения печени с ее жировой дистрофией, включая случаи с летальным исходом. Клинические и лабораторные признаки лактацидоза выявляются обычно через несколько месяцев после начала лечения, но возможно развитие данного осложнения и в более короткие сроки. Чаще развивается у пациентов с заболеваниями печени и у тучных пациентов, особенно у женщин. В связи с высоким риском развития лактацидоза следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам (особенно женщинам с избыточной массой тела) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска заболеваний печени и жировой дистрофии печени (включая некоторые лекарственные препараты и этанол). Особую группу риска могут представлять пациенты с сочетанной инфекцией вирусом гепатита С, получающие терапию интерфероном альфа и рибавирином. Прием нуклеозидных или нуклеотидных аналогов следует прекратить у пациентов с симптомами гиперлактатемии, метаболическим лактацидозом, прогрессирующей гепатомегалией или быстрым повышением активности аминотрансфераз.

При появлении у пациента клинических (тошнота, рвота, боли в животе, общее недомогание, потеря аппетита, потеря массы тела, нарушение дыхания, неврологические симптомы - нарушение двигательных функций, мышечная слабость) или лабораторных признаков лактацидоза (содержание молочной кислоты в сыворотке крови выше 5 ммоль/л), или явной гепатотоксичности (которые могут включать увеличение печени и стеатоз даже при отсутствии выраженного повышения активности трансаминаз), лечение препаратом следует прекратить.

Риск гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита выше, чем при наличии только ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты с хроническим гепатитом В или С, которые одновременно принимают антиретровирусные препараты, находятся в группе повышенного риска неблагоприятного влияния на печень с возможным летальным исходом. За такими пациентами необходимо вести тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное.

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам перед началом антиретровирусной терапии рекомендуется провести анализ на наличие хронического гепатита В или С.

Не установлена эффективность и безопасность применения препарата в терапии хронического гепатита В. Эмтрицитабин, тенофовир и их комбинация продемонстрировали свою активность против вируса гепатита В в исследованиях фармакодинамики. Ограниченный опыт применения позволяет предположить, что эмтрицитабин и тенофовир обладают активностью против вируса гепатита В при применении в составе комбинированной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции.

У пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В, после прекращения терапии препаратом могут возникать тяжелые обострения гепатита. У пациентов, инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В, которые прекратили применение препарата, функцию печени следует контролировать клиническими и лабораторными методами, по крайней мере, на протяжении 6 месяцев. В ряде случаев может потребоваться возобновление терапии хронического гепатита В. У пациентов с тяжелым заболеванием печени (цирроз) не рекомендуется прекращать лечение, поскольку возникающее после отмены терапии обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

Следует соблюдать осторожность при назначении нуклеотидных и нуклезидных аналогов пациентам с сопутствующим гепатитом С, получающим терапию препаратами интерферона альфа и рибавирина, в связи с высоким риском развития лактацидоза. Таких пациентов необходимо тщательно наблюдать, контролировать лабораторные показатели.

При применении тенофовира в клинической практике сообщалось о случаях выявления почечной недостаточности, острой почечной недостаточности, повышения концентрации креатинина, гипофосфатемии, почечной тубулопатии проксимального типа (включая синдром Фанкони). Всем пациентам рекомендуется определять КК перед началом лечения, а также во время терапии препаратом по клиническим показаниям. У пациентов с риском развития нарушения функции почек, включая пациентов, у которых ранее были выявлены нарушения функции почек, в т.ч. при терапии адефовиром, необходимо постоянно контролировать КК и концентрацию фосфора в сыворотке крови. Потенциальную пользу от приема препарата следует оценивать в сравнении с потенциальным риском токсического влияния на почки.

Следует избегать назначения препарата одновременно или после недавнего применения нефротоксических препаратов.

В клиническом исследовании наблюдалось уменьшение минеральной плотности костной ткани в костях поясничного отдела и бедренных костях во время лечения комбинированным препаратом, содержащим фиксированную дозу тенофовира дизопроксил фумарата и эмтрицитабина. Большинство случаев снижения минеральной плотности костной ткани наблюдалось на протяжении первых 24-48 недель и сохранялось в течение 144 недель исследования. Следует наблюдать за состоянием костной ткани ВИЧ-инфицированных пациентов с патологическими переломами костей в анамнезе и риском остеопении. При подозрении на аномалию со стороны костной системы необходимо провести соответствующее обследование.

У пациентов, получавших антиретровирусную терапию, наблюдали накопление/перераспределение жировой клетчатки, включая ожирение в области живота, дорсоцервикальное отложение жира ("горб буйвола"), потерю жировой ткани на конечностях, потерю жировой ткани на лице, увеличение груди и "кушингоидный вид". Механизм развития и долгосрочные эффекты данных изменений неизвестны. Причинно-следственная связь не установлена.

Сообщалось о синдроме восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию. В начальной фазе комбинированного антиретровирусного лечения у пациентов с тяжелой степенью иммунодефицита возможно развитие обострения бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций (инфекции, вызванные Mycobacterium avium, цитомегаловирусная инфекция, пневмония, вызванная Pneumocystis jirovecii(PCP), или туберкулез), что может потребовать дальнейшего обследования и лечения. Такие реакции наблюдаются, как правило, в первые несколько недель или месяцев применения антиретровирусной терапии, пациенты при этом должны находиться под тщательным клиническим наблюдением специалистов, имеющих опыт лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией. На фоне синдрома восстановления иммунитета возможно также формирование аутоиммунных заболеваний (диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), полимиозит, синдром Гийенна-Барре). Время первичных проявлений варьирует, и заболевание может возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Клинические исследования у ВИЧ-инфицированных пациентов показали, что схемы, содержащие три нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы, как правило, менее эффективны, чем тройная терапевтическая схема, содержащая два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы в сочетании либо с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы, либо ингибитором протеазы ВИЧ-1. Сообщалось о снижении частоты вирусологического ответа при назначении тройной терапии нуклеозидами (тенофовир в комбинации с абакавиром и ламивудином, так же как и в комбинации с ламивудином и диданозином), а также о развитии резистентности на ранней стадии применения указанных комбинаций при приеме препаратов 1 раз/сут. Таким образом, тройные схемы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы следует применять с осторожностью. У пациентов, принимающих тройной режим только из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, необходимо провести тщательное обследование и рассмотреть вопрос о модификации терапии.

Хотя этиология остеонекроза считается мультифакторной (в т.ч. прием ГКС, употребление алкоголя, тяжелая иммуносупрессия, повышенный ИМТ), имеются сообщения о таких случаях, особенно у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или продолжительно получающих антиретровирусную терапию. Пациенты должны обратиться за консультацией к лечащему врачу при появлении таких симптомов, как вялость, скованность, боли в суставах или при появлении затруднений при движении.

Аналоги нуклеотидов и нуклеозидов проявляют способность вызвать митохондриальные повреждения in vitro и in vivo. Имеются данные о развитии митохондриальных дисфункций у ВИЧ-негативных детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов в период внутриутробного развития и/или постнатально. Основными проявлениями митохондриальной дисфункции, часто преходящими, были анемия, нейтропения, гиперлактатемия и повышение активности липазы. Сообщалось о некоторых отсроченных неврологических нарушениях (гипертония, судороги, нарушение поведения). В настоящее время неизвестно являлись ли эти неврологические нарушения преходящими или постоянными. Дети, подвергшиеся воздействию аналогов нуклеоз(т)идов в период внутриутробного развития, в т.ч. ВИЧ-негативные, имеющие описанные или похожие симптомы, должны находиться под клиническим и лабораторным наблюдением на предмет выявления у них митохондриальной дисфункции.

Гепатотоксические реакции возникают в разное время на фоне приема комбинированной антиретровирусной терапии. Риск развития гепатотоксичности при применении комбинированной антиретровирусной терапии выше у пациентов с исходными нарушениями функции печени. За пациентами с заболеваниями печени, получающими комбинацию тенофовир+эмтрицитабин в составе комбинированной антиретровирусной терапии, следует вести тщательное наблюдение; при появлении признаков ухудшения функции печени следует рассмотреть вопрос о возможности прерывания или отмены терапии.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Не проводились исследования влияния препарата на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Пациентов следует проинформировать о возможном головокружении при лечении препаратом. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Источник: http://drugs.thead.ru/TenofovirEmtricitabin_VM