

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

Colobocypar Висотна раапп (400 м / 100 м кычине 1 пер) Раппераапп (400 м кычине 2 пер) Экспертаапп Топофара Диперофара (200 м / 245 м кычине 1 пер)	Colobocypar Ауфара Ауфара GS-31007 : C max : ++ C min : ++ C max : ++ C min : ++ Ауфара : ++ C max : ++ C min : ++ Раппераапп : Ауфара : ++ C max : ++ C min : ++ C max : 121% Диперофараапп : Ауфара : ++ C max : ++ C min : ++ C max : ++ Топофара : Ауфара : 40% C max : 740% C min : 790%	Лашаа түрү үрдөмдөштүрүү Топофараапп жогорку жерге бирет бууларды кыска алынат, топофара диперофараапп байланышта жалгыздык реакцияларга түшөтү мунун, бирок функционалдуу мунун баамдуу көрөт.
--	--	--

[illegible]

Соғосуиыр / Вестпастир (400 м / 100 м күйне 1 рет) + Эмтирцатбн / Рцпцнвирн / Теонофнр днптркснл (200 м / 25 м / 245 м күйне 1 рет)	C _{нн} : + 121% Соғосуиыр: AUC: ↔ AUC: ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{нн} : ↔ C _{нн} : ↔ Вестпастир: AUC: ↔	Дозанн түстү успнлнмдн. Теонофнрнн жоғарн асерн бнфнр бузлнстырн кнн алгндн, теонофнр днптркснлмен бнйлнсты жлгнмн реакцнлардн күнштүтү мүмкн. Бнфнр фунцнсын мүмкн бнзлмн керек.
---	---	---

	C _{ам} : ++
	C _{ам} : ++
	Экстрадиаболит:
	AUC: ++
	C _{ам} : ++
	C _{ам} : ++
	Рассеивание:
	AUC: ++
	C _{ам} : ++
	C _{ам} : ++
	Телефонир:
	AUC: + 40%
	C _{ам} : + 744%

Софосбувир / Велтагасвир / Воксипрепир (400 мг / 100 мг / 100 мг + 100 мг күніне 1 рет) ³ + Дарунавир (800 мг)	C _{min} : ↑ 84% Софосбувир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 30% C _{min} : N / A GS-331007 ² : AUC: ↔	Тенофовир дигидрохлориді, софосбувирді/велтагасвирді/в оксипрепирді және дарунавирді/ритонавирді бір метілде қолдану нәтижесінде паламады тенофовирді
--	---	--

γ-амино I пер):	C _{max} : ++	догори концентративия
Ротавирус (100 мг	C _{max} : + N/A	бури бързотворен коза
γ-амино I пер):	Воспалител:	апатиза. Токсифи-
Деприватиза/би /	AUC: ++	догори концентративия
Токсифирус	C _{max} : ++	догори концентративия
диеториксиз (200 мг /	C _{max} : ++	догори концентративия
245 мг амино I пер)	Воспалител:	догори концентративия
	C _{max} : + 143%	догори концентративия
	C _{max} : + 172%	догори концентративия
	C _{max} : + 300%	догори концентративия
Дарушар:	AUC: ++	догори концентративия
	C _{max} : ++	догори концентративия
	C _{max} : ++	догори концентративия

C _{max} : ± 34%	диэпроксилінің көпінсіздігі айқындалмаған.
Реттөлме:	Біріншісімен біріктісті жиі мониторингтің отырып,
AUC: ± 45%	сәтсізден пайдалану керек.
C _{min} : ± 60%	(4.4-бөлімді қараңыз).
C _{min} : ↔	
Экспозициясы:	
AUC: ↔	
C _{max} : ↔	
C _{min} : ↔	
Тепісформ:	
AUC: ± 39%	
C _{max} : ± 48%	
C _{min} : ± 43%	

Софобунар (400 м / күйүнө 1 пер) + Эфавренс / метриштайн / Тенософур / диглофосил (600 м / 200 м / 245 м күйүнө 1 пер)	Софобунар: AUC: ++ С макс: ; 19% GB: 331007 2 ; AUC: ++ С макс: ; 123% Эфавренс: AUC: ++ С макс: ++ С мин: ++ Эпигиацилабин: AUC: ++	Дозаны түзгү калат эмес.
---	---	--------------------------

	C MARR. ↔	
	C MARR. ↔	

1. Деректер ледипасвирді/софосбувирді бір мезгілде дозалау кезінде алынған. Кезең-кезеңмен енгізу (12 сағат аралықпен) ұқсас нәтижелер берді.
2. Софосбувирдің айналмаудағы басым метаболіті.
3. СВГ жұқтырған пациенттерде воксилапревирдің күтілетін әсеріне қол жеткізу үшін 100 мг дозада воксилапревирдің қосымша мөлшерімен жүргізілген зерттеу.

Тензофтор диэпоксидил этригистабинмен, ламивудинмен, индинавирмен, эфавирензпен, нелфинавирмен, саквинавирмен (күшейтілген ритонавирмен) метадонмен, рибавиринмен, рифампилинмен, гормоналды препаратпен немесе этилонмэстрадиолмен, этилэстрадиолмэ контрацептивімен бірге қолданғанда клиникалық тұрғыдан маңызды фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі болған.

Тенофовир дизопроксилін тамақтану кезінде қабылдау керек, өйткені тамақ тенофовирдің биожетімділігін арттырады.

Арнайы ескерту
Тенофовир дигипроксил фумаратымен емдеуді бастамас бұрын, АИТВ-ға антиденелерді талдауды барлық HBV жұқтырған пациенттерге ұсыну керек.
АИТВ-1
Антиретровирустық ем арқылы вирусты тиімді басу жыныстық жолмен берілу қаупін елауір төмендетістің дәлелденсе де, қалдық қаупті жоюға шығаруға болмайды. Ұлттық директиваларға сәйкес берілудің аяқын алу үшін шаралар қабылдау қажет.

Пациенттерге тенофовир дизопроксилі жыныстық қатынас немесе қан арқылы жұқтырған кезінде басқа адамдарға HBV берілу қаупінің алдын алатындай дәлелденбегені туралы хабарлау керек. Тиісті сақтық шараларын қолдануды жалғастырып жөн.

Препаратты құрамында тенофовир дизопроксилі немесе тенофовир

Гетино-Б-ны адефовир дипивоксилімен бір мезгілде тағайындауға болмайды.

Нуклеозидтермен/нуклеотидтермен үштік ем

сондай-ақ ламивудинмен және диданозинмен тәулігіне 1 рет енгізу жиілігімен үйлессе, вирусологиялық сәтсіз емдеудің жоғары жиілігі және

АИТВ-пациенттерде ерте сатыда резистенттіліктің пайда болуы туралы хабарламалар келіп түсті.

Бүйрек әсерлері

тенофовир негізінен бүйрек арқылы шығарылады. Клиникалық практикада тенофовир дизопроксилін қолданғанда бүйрек жеткіліксіздігі, жоғары креатинин, гипофосфатемия және проксималді тубулопатия (Фанкони

Бүйрек жеткіліксіздігінің мониторингі

Тенофовир дизопроксилімен емдеу басталғанға дейін барлық пациенттерде креатинин клиренсін есептеу, сондай-ақ бүйрек функциясын (креатинин

клиренсі және сарысу фосфаты) екі-төрт апта емдеуден кейін, үш ай емдеуден кейін және әрбір үш-алты айдан кейін бүйректің қауіп факторлары жоқ.

Бүйрек жеткіліксіздігі кезіндегі ем

Егер тенофовир дизопроксилін қабылдайтын ересек пациентте сарысу фосфатының деңгейі $<1,5$ мг/дл (0,48 ммоль/л) немесе креатинин клиренсі <50

мл/мин дейін төмендесе, бүйрек функциясын қандағы глюкоза деңгейін өлшеуді, қандағы калий мен несептегі глюкоза концентрациясын қоса алғанда

дейін азайта немесе сарысудағы фосфат деңгейін $<1,0$ мг/дл дейін (0,32 ммоль/л) төмендетуіне орайтын өзімен байланыстырылған катиондық фосфаттың трифосфатына

емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек. Сондай-ақ, басқа себептер анықталмаған кезде бүйрек функциясының үлсемсі төмендеуі жағдайында

Бірге қалдану және бүйрек уыттылығының қаупі

Нефроуытты дәрілік заттарды (мысалы, аминогликозидтерді, В амфотерицидін, фоскарнетті, ганцикловирді, пентамидинді, ванкомицинді, цидофовирді немесе

мен нефроцитты дәрістерді бір мезгілде қабылдау сәтсіз болса, эпизодтық интерлейкин-2) бір мезгілде немесе жақында қолданғанда тенофовир дизопроксилін пайдаланудан аулақ болу керек. Егер тенофовир дизопроксилінмен нефроцитты дәрістерді бір мезгілде қабылдау сәтсіз болса, эпизодтық

Тенофовир дизопроксилін қабылдаған және бүйрек функциясының бұзыл

қауіп факторлары бар пациенттерде жоғары дозаларды немесе бірнеше қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды (ҚКСП) тағайындағаннан кейін

жедел бүйрек жеткіліксіздігі жағдайлары туралы хабарланды. Егер тенофовир дизопроксилі ҚҚСП-мен бір мезгілде тағайындалса, бүйрек функциясын

Ритонавирмен немесе кобицистатпен күшейтілген протеаза тежегіштерімен бірге тенофовир, лизинапроксилін қабылдайтын пациенттерде бүйре-

жеткіліксіздігінің жоғары қаупі туралы хабарланды. Бұл пациенттерге бүйрек функциясын мұқият бақылау қажет. Бүйрек жеткіліксіздігінің қаупі бар

пациенттерде тенофовир дизопроксилін күшейтілген протеаза тежегішімен

[illegible]

бірге қолдану бүйрек функциясының мүлтік бағалау керек.

Тенофовір диэпоэроксил тасымалдау ақуышарын, адамның органикалық анкиоарыптың тасымалдаушыларын (HOAT) 1 және 3 немесе MRP 4 (масыла, шифофөр, белгілі нефроуратты дәрілік препарат) қоса алғанда, бір бүйрек жолымен бөліністі дәрілік препараттары қабылдайтын пациенттерде клиникалық бағалауға ұшырамаған. Бұл бүйрек тасымалдау ақуышары өкешілісі сөресінге және ішінара тенофөр мен шифофөрді бүйрек арқылы шығаруға жауап беруі мүмкін. Демек, HOAT 1 және 3 немесе MRP 4 тасымалдау ақуышарын қоса алғанда, сол бір бүйрек жолымен бөліністі осы дәрілік заттардың фармакокинетикасы оларды біріктісті өсітілген кезде өзгертілуі мүмкін. Айдың жасетілігі жағдайларын қоспағанда, бір бүйрек жолымен бөліністі осы дәрілік препараттарды бір мезгілде қолдану ұсынылмайын, бірақ егер мұндай пайдалану өсісті болса, атап сайын бүйрек функциясын бағалау керек.

Бүйрек жеткіліксіздігі
Бүйрек функциясы бұзылған ересек пациенттерде тенофовір диэпоэроксилін қолдану кезіндегі қауіпсіздік (кратинин клиренсі <80 мл/мин) еке шектелуі дерекке зерттелген.

Кратинин клиренсі <50 мл / мин ересек пациенттер, оның ішінде гемодиализдегі пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде тенофовір диэпоэроксилін қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер шектелуі. Сондықтан тенофовір диэпоэроксилін емдеудің ақымала артықшылықтары ақымала қауіптерден асып түседі деп есептелген жағдайға ғана қолдану керек. Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар (кратинин клиренсі <30 мл / мин) және гемодиализ талпы етілген пациенттерде тенофовір диэпоэроксилін пайдалану ұсынылмайды. Егер балама емдеу мүмкін болмаса, дозалар аралығын түзету және бүйрек функциясының мүлтік бақылау керек.

Сүйек тініне әсері
АИТВ жұқтырған пациенттерде жамбау пен омыртқа сүйектерінің минералды тығыздығының (СМТ) азаятын төмендеуі байқалған. 144 айта жігіт тенофовір диэпоэроксилімен емделген келін омыртқаның СМТ төмендеуі және бастақы дегенмен сапалығына сүйек биомаркерлерінің өлшеуі біртәуірлік жоғары болған. Жамбаудың СМТ төмендеуі 96 айта жігіт айттарылық жоғары болды. Алайда, 144 айта жігіт клиникалық мыңында сүйек ауыстырғышын сыну қауіп немесе азайды болған жоқ.

СМТ ең айқын төмендеуі протоколдың күшейтілген тексерілі бар схема шеңберінде тенофовір диэпоэроксилін алған пациенттерде байқалды. Жоғары саны күштеу ұшырайтын остеопороз бар пациенттерде емдеудің балама схемаларын қарастыру қажет.

Сүйеттің аномалиалар (сынуға сәтес ұшырататын) проксималды бүйрек тубулопатиясының байланысты болуы мүмкін.

Сүйеттің аномалиалары күйді тудыратын немесе олар анықталған жағдайда тиісті кенес алу керек.

Педиатриялық қауіп-қатерлер
Бүйрек мен сүйек тініне әсері

Сүйек тінінің мен бүйректерге әсер мұндай ұяғалық әсерінен байланысты белгілісіздік бар. Сонымен қатар, бүйрек ұяғалығының қайтымдылығын толық анықтау мүмкін емес. Сондықтан әрбір емдеу нақты жағдайында пайдалану тексеріліс ақымала бағалау және емдеу кезінде тиісті мониторинг туралы шешім қабылдау (емдеуді тоқтату туралы шешімді қоса алғанда) ұсынылады.

Бүйрек жеткіліксіздігі
Проксималды бүйрек тубулопатиясына сәтес келетін бүйрек таралымы жағымсыз реакциялар 2 жасан 12 жасқа дейінгі АИТВ-1 жұқтырған педиатриялық пациенттерде тіркелген.

Бүйрек жеткіліксіздігінің мониторингі
Бүйрек функциясын (кратинин клиренсі және сарысулық феофен) емдеу алаңдау бағалау керек және емдеу кезінде ересектердегідей бақылау керек (жағардан қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі кезіндегі ем
Егер тенофовір диэпоэроксилін қабылдайтын кез келген педиатриялық пациентте сарысулық феофеннің <3.0 мг / д (0.96 ммоль/л) деңгейі ретінде қандағы глюкоза, қандағы калий деңгейін және есептегі глюкоза концентралысының өлшеуі қоса алғанда, бір айта ішінде бүйрек функциясын бақылау керек. Бүйрек функциясының күшейтілген тексеріліс жағдайда тенофовір диэпоэроксилімен емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру үшін нефрологпен кенесу қажет. Сондай-ақ, баса себептер анықталмаған кезде бүйрек функциясы үнемсіз төмендеген жағдайда тенофовір диэпоэроксилімен емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

Бірге қолдану және бүйрек ұяғалығының қауіп
Ересектерге араластырыл, бірікк ұяғалықтар қолданылады (жағардан қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі
Бүйрек жеткіліксіздігі бар педиатриялық пациенттерде тенофовір диэпоэроксилін пайдалану ұсынылмайды. Тенофовір диэпоэроксилін бүйрек жеткіліксіздігі бар педиатриялық пациенттерге тағайындауы керек және тенофовір диэпоэроксилімен емдеу кезінде бүйрек жеткіліксіздігі дамилан педиатриялық пациенттерде тоқтатылуы тиіс.

Сүйек тініне әсері
Гетин-5 СМТ төмендеуіне әсер оғуы мүмкін. Тенофовір диэпоэроксилімен байланысты СМТ өзгерістерінің сүйектің ұзақ мерзімді саулығына әсері және бастақысы сыну қауіп кәсірті уақытта белгісіз.

Педиатриялық пациенттерде сүйектің аномалиалары күйді тудыратын немесе анықталған жағдайда эндопротезіне және/немесе нефрологпен кенесу керек.

Бауыр аурулары
Бауыр трансфераздары бар пациенттердің қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы мәліметтер еке шектелуі.

HBV жұқтырған бұрыннан компенсацияланған аурула шалдыққан пациенттерде тенофовір диэпоэроксилін қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер шектелуі, оларды "Айда-Нью-Йоркорт (CPT) шкаласы > 9 бойынша баға берілген. Бұл пациенттерде бауыр бүйрек таралымы ауыр жағымсыз реакциялармен пайда болу қауіп жоғары болуы мүмкін. Демек, пациенттердің осы популяциясында гепатобилиарлық және бүйрек параметрлерін мұқият бақылау керек.

Гепатиттің алды
Емдеу кезіндегі асқынлар
Созымалы В гепатитінің өсітінінен өршуі сапалығына түрде жиі кездесетін және қан сарысуындағы АЛТ деңгейіне уақытша өсіп келеді. Вирусқа қарсы ем басталғаннан кейін кейбір пациенттерде қан сарысуындағы АЛТ деңгейі жоғарылауы мүмкін. Бұлардың компенсацияланған аурула шалдыққан пациенттерде сарысуында АЛТ деңгейінің жоғарылауы әдетте сарысуағы биліруінің компенсацияланған жоғарылауымен немесе бұлардың декомпенсациясымен бірге жүреді. Цирроз бар пациенттерде гепатит асқынғаннан кейін бауыр функциясының декомпенсациясы қауіп жоғары болуы мүмкін және сондықтан ем кезінде мұқият бақылауды болу керек.

Емдеуі тоқтатылғаннан кейінгі асқынлар
Гепатиттің өршуі В гепатиті емдеуді тоқтатқан пациенттерде де тіркелді. Емдеуден келінгі өрлеулер әдетте HBV ДНК деңгейінің жоғарылауымен байланысты және олардың көпшілігі өздігінен кетеді. Алайда, ауыр асқынлар, соның ішінде өлімнен аяқталатын жағдайлар туралы хабарланды. Бауыр функциясын белгілі бір уақыт аралығында, кейіннен В гепатитіне асқын бақылаумен бірге бақылау керек. Кейіннен болған жағдайда В гепатитіне сәтес кәсірті бастауға талап етілуі мүмкін. Бауырдың асқынаты өршуі немесе цирроз бар пациенттерде емдеуді тоқтату ұсынылады, өйткені емдеудің кейін гепатиттің өршуі бауыр функциясының декомпенсациясына әсетуі мүмкін.

Бауырдың өршуі әсеріне ауыр және кейде бауырдың декомпенсацияланған ауруы бар пациенттерге өлімге әкеледі.

С немесе D емделуімен қиындаған

С немесе D гепатиті вирусы қиындаған бар пациенттерде тенофовірдің тиімділігі туралы деректер жоқ.

АИТВ-1 және В гепатитімен қиындаған
АИТВ-1 төзімділігінің даму қауіпіне байланысты тенофовір диэпоэроксилін АИТВ-HBV қиындаған бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емнің тиісті схемасына бар біріктірілген ғана пайдалану керек. Созымалы бәсекеді гепатитті қоса, бұрын болған бауыр дисфункциясы бар пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем (BARE) кезінде бауыр функциясының бұзылу қауіп жоғары болуы және олар стандартты практикаға сәйкес қабылдау болуы тиіс. Егер мұндай пациенттерде бауыр ауруының асқын бастыры болса, емдеу уақыты тоқтату немесе тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек. Алайда, АЛТ деңгейінің жоғарылауы тенофовір емдеу кезінде HBV клиренсінің белгі болуы мүмкін екенін атап өткен жөн.

С **вирусты гепатитті емдеу үшін қолданылатын кейбір вирусқа қарсы асқынғаннан кейін**

Тенофовір диэпоэроксилін ледиспасирмен/софосбувирмен, софосбувирмен/вексатсавирмен немесе софосбувирмен/вексатсавирмен/вокслапавирмен бірге қолдану тенофовірдің плазмалық концентралысы, әсіресе тенофовір диэпоэроксилары бар АИТВ емдеу режимімен бірге пайдаланған кезде артыратыны көрсетілді.

Тенофовір диэпоэроксилін күшейтілді ледиспасирмен / софосбувирмен, софосбувирмен / вексатсавирмен немесе софосбувирмен / вексатсавирмен / вокслапавирмен және фармакокинетикалық күшейтілген үйлесіміне айналымалған. АИТВ протекциясының күшейтілген тексеріліс (мысалы, атазапавирмен немесе дурнапавирмен) үйлесіміне ледиспасирді/софосбувирді, софосбувирді/вексатсавирді немесе софосбувирді/вексатсавирді/вокслапавирді бар мезгілде тағайындаумен байланысты ақымала күшітер мен артықшылықтарды, әсіресе бүйрек функциясының қауіп жоғары пациенттерде ескерген жөн. Ледиспасирді / софосбувирді, софосбувирді / вексатсавирді немесе софосбувирді / вексатсавирді / вокслапавирді тенофовір диэпоэроксилімен және АИТВ протекциясының күшейтілген тексерілішмен бір мезгілде қабылдайтын пациенттер тенофовір диэпоэроксилімен байланысты жағымсыз реакциялар тұрғысынан бақылауды болуы тиіс.

Салмағы мен метаболалық параметрлерін бақылау
Антиретровирустық ем кезінде қандағы липидтер мен глюкозалық салмағы мен деңгейінің жоғарылауы байқалуы мүмкін. Мұндай өзгерістер ішінара ауруларды және емді сапалы бақылаумен байланысты болуы мүмкін. Липидтерге келетін болса, кейбір жағдайларда емдік әсердің дәлелі бар, сол уақытта салмақтың артуына қатысты нақты емдеуден байланысты нақты дәлелдер жоқ. Қандағы липидтер мен глюкозалық мониторингілеуі бар АИТВ-мен емдеу жөніндегі белгіленген ұсынымдарды басшылыққа алатын жөн. Липидтердің бұзылуын клиникалық тексерілісге сәйкес емдеу керек.

Митохондриалды дисфункция
Нуклеозидтің аналогтары митохондриалды функциясына әртүрлі дәрежесіе әсер етуі мүмкін, бұл стаудыңда, дианононал және зидовудинді қолдану кезінде айқын көрінеді. Нуклеозид аналогтарының құрамындағы және/немесе постнаталды әсерін шығарған АИТВ-тері нерстерде митохондриалды дисфункция туралы хабарламалар бар, олар негізінен зидовудинді бар схемалармен емдеуге қатысты болды. Негізгі жағымсыз реакциялар гемоглобинге бұзылулар (анемия, нейтропения) және мысқылменді бұзылулар (гиперпигментация, гиперпигментация) болып табылады. Бұл оңғалар көбінесе өтпелі болды. Кейн неврологиялық бұзылулар (гиперметрия, құрсаулар, қалыптан тыс миек-құлам) туралы ерек хабарланды. Кейбір уақытта мұндай неврологиялық бұзылулардың уақытына немесе тұрақты екендігі белгісіз. Берілген нәтижелерді энцефалопатия белгісіз, атап айтқанда, неврологиялық сәтес клиникалық көрсеткістер бар ішкі әсерін білмеген, кез келген бала үшін ескеру керек. Бұл нәтижелер АИТВ-ның вертикалды берілуін болдырмау үшін жүксіз әйелдерде антиретровирустық емді пайдалану жөніндегі алғамды ұлттық ұсынымдарға әсер етті.

Иммунық реакциялардың синдромы
Ауыр имун ташылауы бар АИТВ жұқтырған пациенттерде ауыр клиникалық жағдайлар немесе симптомдардың өршуін тудыруы мүмкін. Асимптоматикалық немесе қалдық шартты патогенді микроорганизмдерге қабыну реакциясы пайда болуы мүмкін. Әдетте мұндай реакциялар ем басталғаннан кейінгі алғашқы бірнеше айта немесе ай ішінде байқалады. Тиісті мысалдар пиромалозитиске ретингін, жалпақтан және/немесе ошақты микобактериалық инфекциялар және *Pneumocystis jirovecii* тудыратын пневмония. Көп-жаспен қабыну белгілері бағалау керек және қажет болған жағдайда емдеуді тағайындау керек.

Сондай-ақ, аутоиммундық бұзылулар (мысалы, Грейве ауруы және аутоиммундық гепатит) иммунық реакцияның жағдайында пайда болуы мүмкін. Бұзылулар емдеу басталғаннан кейін бірнеше айта кейін пайда болуы мүмкін. **Остеопороз**
Этиологиясы көп факторы болып саналса да (гормонотериялар қолдануды, алкоголь тұтынуы, ауыр иммуносупрессияны, дене салмағының азаюына жоғары мүлдіресі қоса алғанда) остеопороз жағдайлары, әсіресе АИТВ-ның асқынаты ауруы бар пациенттерде қабырғалы. Пациенттер ерек бұзылулар ауруын, бұзылдардың қаталығы немесе қозғалыс кезінде қиым шешілісін ескіріне, оңда дәрігерге қаралған жөн.

Емді жасамын аламын
65 жастас асқан пациенттерде тенофовір диэпоэроксилін қолдану зерттелмеген. Елде жастағы пациенттерде бүйрек функциясының төмендеуі ақымала,

сондықтан егде жастағы пациенттерді тенофовір диэпоэроксилімен емдеу кезінде сак болу керек.

Лагосма
Препараттың құрамында 139 мг мөлшерінде лактоза бар. Гетин-5-ның лактоза өткері айналымшынның, Лард-паталының туа біткен жеткіліксіздігімен немесе глюкоз/галактоз сіңірілуі бұзылуымен байланысты сирек тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттерде қолдануға болмайды.

Педиатрияда қолдану
18 жасқа дейінгі пациенттерде қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған, сондықтан препараты педиатриялық практикада қолдануға болмайды.

Жүктілік немесе лактация кезінде
Жүктілік
Жүкті әйелдердің препараты қолдануы туралы деректердің аз мөлшері (жүктіліктің 300 -1000 сәтасы) тенофовір диэпоэроксилі фумаратымен байланысты жұрлған жаға туған кәсіртте туып мөлшерінің немесе ұяғалықтың болмауын көрсетеді. Жүктілік кезінде тенофовір диэпоэроксилі фумаратын қолданудың пайдасы шапыра үшін қауіптен жоғары болған кезде ғана өмірлік көрсеткістерді бақылау қолдануға болды.

Жүктілік немесе лактация кезінде
Жүктілік
Жүкті әйелдердің препараты қолдануы туралы деректердің аз мөлшері (жүктіліктің 300 -1000 сәтасы) тенофовір диэпоэроксилі фумаратымен байланысты жұрлған жаға туған кәсіртте туып мөлшерінің немесе ұяғалықтың болмауын көрсетеді. Жүктілік кезінде тенофовір диэпоэроксилі фумаратын қолданудың пайдасы шапыра үшін қауіптен жоғары болған кезде ғана өмірлік көрсеткістерді бақылау қолдануға болды.

Бала емдеу
Өзілердің сүйтне тенофовірдің енетіні анықталды. Тенофовірдің жаға туған көрсеткістері/себептері әсері туралы ақпарат жеткілікті. Сондықтан Гетин-5-ның емдеу кезінде қолдануға болмайды.

Жалпы, әдетте, АИТВ және HBV жұқтырған әйелдерге АИТВ немесе HBV инфекциясына балаға берілуіне қауіп бермеу үшін емшек сүттен сәтес ұсынылмайды.

Препараттың қалық қалатын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қауіптерін әсер етпестері
Көлік жүргізу және механизмдерді пайдалану қабілетіне әсер ету туралы зерттеулер жүргізілген жоқ. Пациенттер тенофовір диэпоэроксилі фумаратымен емдеу кезінде бас айналуы мүмкін екендігі туралы хабарлау керек.

Қолдану бойыншы ұсыныстар
Төзілімді реттеу
Емдеуді АИТВ инфекциясы және (немесе) созымалы В гепатитің емдеуде жүзегісіз бір дәрісін бастауы тиіс.

Ересектер
Антиретровирустық ем қолданылған АИТВ жұқтырған пациенттерді емдеу үшін Гетин-5 таңдау және ауыртқы резистенттілікті және (немесе) емдеу туралы мәліметтерді бақылау керек.

АИТВ емдеу немесе созымалы В гепатитің емдеу үшін ұсынылатын доза таңуіне 1 рет 1 таблетканы қарайды, тамақтану кезінде пероральді қабылдау керек.

Созымалы В гепатиті
Емдеуді отайлы уақытты белгісіз.

Цирроздың В вирусты гепатитінің антигеніне (HBeAg) оң реакциясы бар пациенттерді емдеу HBe серононегативсы расталғанынан кейін (В гепатитінің вирусы антигендерінің және анти-HBe анықталған В гепатитінің ДНК вируссының қайтауы) HBe серононегативсы немесе тиімділігі жоғалғаннан кейін келгенде 6-12 айға қайтауы тиіс. Емдеуді тоқтатқаннан кейін вирусмының кез келген жөн қайтауының анықтау мақсатында қан сарысуындағы АЛТ және В гепатиті ДНК вируссының деңгейін тұрақты бақылау керек.

Циррозды В гепатиті вирусының антигеніне теріс реакциясы бар пациенттерді емдеу кезінде HBV серононегативсы болуы мүмкіндігін көрсетеді.

Пациенттерді пайда болудың деңгейі жағаласы тиіс. 2 жылдан астам уақытта соңғылау және мерзімді емдеу жағдайында талдағанын өзімен пациент үшін көпшілік болып пайдалану рәсілін емдеуді үнемсі қауіп қауып ұсынылады.

Пациенттердің ересек тоттары
Балауар
Гетин-5 препаратын қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі 18 жасқа дейінгі пациенттерге белгіленбеген, сондықтан препараты педиатриялық практикада қолдануға ұсынылмайды.

Емді жасамын аламын
Бүгінгі күн негізінде 65 жасқа асқан пациенттер үшін дозалары қатмсты ұсынылдару беруге болғаны деректер жоқ.

Бауыр аурулары бар пациенттер үшін дозаны түзетудің қажеті жоқ.

Созымалы В гепатиті бар, анти-HBe анықталған АИТВ жұқтырған немесе оңсыз пациенттерде тенофовір диэпоэроксилі фумаратын қолдану қауіпсіздігі анықталу белгілерін анықтау мақсатында жалғайтын мұқият бақылау қажет.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер
Тенофовір организмнен негізінен бірге шығарылады, сондықтан бүйрек дисфункциясы бар пациенттер тенофовірдің жоғары әсеріне ұшырайды. Орташа және ауыр бүйрек бұзылулары (кратинин клиренсі <50 мл/мин) бар пациенттерде тенофовір диэпоэроксилін қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер шектелуі. Ұзақ мерзімді нерспективда бүйректің есуесті бұзылуының (кратинин клиренсі 50-80 мл/мин) жағдайында жүзегісіздігі/көрсеткістерін бағалау жүргізілген жоқ. Осы себепті, егер емдеуді ақымала пайдалану қауіптен асыпты болса, тенофовір диэпоэроксилі фумаратын бүйрек бұзылулары бар пациенттерге қолдану керек. Дозалар аралығын түзету критинин клиренсіне негізделген.

Бірге дәрежесіе бірге жеткіліксіздігі (кратинин клиренсі 50-80 мл/мин).
Шектелген деректер бүйректік шамады бұзылулары бар пациенттерге таңуіне 1 рет тенофовір диэпоэроксилі фумаратын қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер шектелуі.

Орташа және ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (кратинин клиренсі 30-49 мл/мин).
Мошәлеу негізінде тенофовір диэпоэроксилі фумаратының 1 таблеткасын әр 48 сағат мұқият бақылау және емдеу кезінде пайдалану керек. Пациенттерде зерттеуге расталған жоқ, Сондықтан мұндай пациенттерде емдеуге және бүйрек функциясына клиникалық реакцияны мұқият бақылау керек.

Бұрын бүйрек функциясының декомпенсациясы қауіпсіздігі/көрсеткістерін бақылау керек.

Созымалы В гепатиті және HBV жұқтырған емделуші
<30 мл/мин және гемодиализдегі пациенттер. Әсер етуші ақымала құрамы баса таблетканың болмауына байланысты дозаны тиісті түзету қолданылмайын, сондай-ақ пациенттер осы қатмсты пациенттерге қолдану ұсынылмайды. Егер балама емдеу жоқ болса, уағталыған енгізу араластырын кәсірттеді қолдануға болды.

ауыр бүйрек функциясының декомпенсациясы қауіпсіздігі/көрсеткістерін бақылау керек.

Емдеу кезінде Гетин-5 1 таблеткасын әр 72-96 сағат сайын (аптасын 2 рет) қабылдау керек.

гемодиализ сәтес ағылғаннан кейін гемодиализдегі пациенттерге Гетин-5 1 таблеткасын әр 48 сағат сайын пайдалану керек.

* Жалпы алғанда, аптасын 3 рет гемодиализ сәтесін болмай отырғы, әсіресе аптасын 4 сағатта созымалы немесе 12 сағатта кейін күнәртүзілісті гемодиализді қолдануға қажетті.

Дозалардың көрсетілген уақыттары клиникалық зерттеулермен расталған жоқ. Мошәлеу дозалар аралығы отайлы болмай табылмайды және ұяғалықтағы жоғарылауының қауіпсіздігі/көрсеткістерін бақылау керек.

Клиренсі <10 мл/мин және/немесе бүйрек функциясының декомпенсациясы қауіпсіздігі/көрсеткістерін бақылау керек.

Емдеу әдісі мен жолы
Емдеу бірнеше жолмен табылады. Егеріне жағдайларда, жүзуге ерекше мәншімдіктер бар пациенттерге Гетин-5-таблеткасын жем дегенде 100 мл суда, анықсыз немесе жүзін шырындау ұяғалық және араластыру арқылы қолдануға болды.

Артық дозаланған жағдайда қабылдауға қажет шаралар
Артық дозаланған пациентті ұяғалық белгілерін анықтау үшін бақылау керек, егер қауіпті бір таблетка қабылдау немесе Гетин-5 препаратының көптеуі тенофовір гемодиализ көмегімен шығарылуы мүмкін, тенофовір клиренсінің медициналық мәнші 130 мл/мин құрайды. Тенофовірдің перитонеальді диализ көмегімен шығарылатыны белгісіз.

Дәрілік препараттың бір немесе бірнеше дозасын өткізін жіберу кезінде қауіпсіздік шаралар
Егер пациентті Гетин-5 препаратының кәсірт дозасын қабылдауды өткізін аласа және тиісті қабылдау сәттен бастап 12 сағат өтпесе, препаратты аспен мүмкіндігінен тексеру қабылдау, соған келін препараты қабылдаудың әдеттегі нәтижесі ұстауға тиіс. Егер пациент Гетин-5 препаратының кәсірт дозасын қабылдауды өткізін аласа, аз тиісті қабылдау сәттен бастап 12 сағаттан астам уақыт өткенде және препаратын кәсірт дозасын қабылдау уақыты ақымала, пациент отайлы алған дозаны қабылдамаған жөн, препаратын кәсірт бойынша клиникалық бақылауға қажет.

Егер Гетин-5 препаратын қабылдағаннан кейін бір сағат ішінде пациентте күте пайда болса, бір таблетка қабылдау керек. Егер пациентте күте Гетин-5 қабылдағаннан кейін бір сағаттан астам уақыттан кейін пайда болса, баса таблетканы қабылдау талап етілмейді.

Дәрілік препараттың қалық қалатын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қауіптерін әсер етпестері
Көлік жүргізу және механизмдерді пайдалану қабілетіне әсер ету туралы зерттеулер жүргізілген жоқ. Пациенттер тенофовір диэпоэроксилі фумаратымен емдеу кезінде бас айналуы мүмкін екендігі туралы хабарлау керек.

Біріншісі
Тенофовір диэпоэроксилі фумаратымен баса антиретровирустық препаратымен бірге емдеген кездегі жағымсыз реакциялар пациенттердің шамамен үштен бірінші күтілуі мүмкін. Бұл әдетте асқан-шек қозғалысының негізінде орташа ауырлықта дейінгі бұзылуы. Тенофовір диэпоэроксилі фумаратымен ем қабылдаған пациенттердің шамамен 10%-ға асқан-шек жола таралымы реакциялары байланысты емдеуді тоқтатты.

Бұл қабылдаған пациенттерге сондай-ақ В гепатитің емдеуді тоқтатқан пациенттерде гепатиттің қатты өршу жағдайлары туралы хабарланды.

АИТВ-1
Тенофовір диэпоэроксилі фумаратымен баса антиретровирустық препаратымен бірге емдеген кездегі жағымсыз реакциялар пациенттердің шамамен үштен бірінші күтілуі мүмкін. Бұл әдетте асқан-шек қозғалысының негізінде орташа ауырлықта дейінгі бұзылуы. Тенофовір диэпоэроксилі фумаратымен ем қабылдаған пациенттердің шамамен 10%-ға асқан-шек жола таралымы реакциялары байланысты емдеуді тоқтатты.

Бұл қабылдаған пациенттерге сондай-ақ В гепатитің емдеуді тоқтатқан пациенттерде гепатиттің қатты өршу жағдайлары туралы хабарланды.

Клиникалық зерттеу және постмаркетингтік тадау кезінде тенофовір диэпоэроксилі фумаратын қабылдаудың байланысты жағымсыз реакциялар туралы қосымша мәліметтер

Ағзалар жүйелерінің класы және жиілігі		Жағымсыз реакциялар
Тамақтану мен зат алмасудың бұзылуы		
өте жиі		гипофосфатемия ¹
жиі емес		гипокалемия ¹
сирек		лактаз-интолерант
Жүйес жүйесі таралымы		
өте жиі		бас айналу
жиі		бас ауыру
Ас қорыту жүйесі таралымы		
өте жиі		диарея, жүрек айну, құсу
жиі		іштің ауыруы, іштің кебуі, метеоризм
жиі емес		панкреатит
Бауыр және өт шығару жолдары таралымы		
жиі		трансаминаз деңгейінің жоғарылауы
сирек		бауырдың майлы дегенерациясы, гепатит

Төрі және төріасты цитологтарлық тін таралымы	
өте жиі	бүртпе
сирек	антионевроздық ісіну
Сүйек-бұлшықет жүйесі мен дәнекер тін таралымы	
жиі емес	рабдомиолиз ¹ , бұлшықеттің босануы ¹
сирек	остеомаляция (сүйектердің ауыруы ретінде көрінеді) және жиі сыну себептерінің бір болып табылады) ^{1, 2} , миопатия
Несеп шығару жүйесі таралымы	
жиі емес	кратинин деңгейінің жоғарылауы
сирек	Жедел бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек жеткіліксіздігі, жедел тубулярлық некроз, проксималды бүйрек тубулопатиясы (оның ішінде Фанкони синдромы), нефрит (оның ішінде жедел интерстициалды нефрит) ² , нефрозиді қантқы диабет
Қабылдау тәсілімен байланысты жүйесі бұзылулар және бұзылмалар	
өте жиі	астения
жиі	шапыра

¹ жағымсыз реакция проксималды бүйрек тубулопатиясының нәтижесінде пайда болуы мүмкін. Бұл ауру болмаған кезде тенофовір диэпоэроксилі фумаратымен байланысты деп есептелмейді.

² жағымсыз реакция постмаркетингтік бақылауға анықталды, бірақ радиоманифестация бақылауы зерттеулер немесе тенофовір диэпоэроксилі фумаратына келетінгеніг көп текстік бағдарламасы уақытты бақылауды.

Жүйесі санына радиоманифестация бақылауы зерттеулер мен келетінгеніг көп текстік бағдарламасы (n=7319) негізінде тенофовір диэпоэроксилі фумаратын қабылдаған пациенттердің жалпы саны негізінде статистикалық есептеулерден анықталды.

Жағымсыз дәрілік реакциялар тудыратын және медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкері немесе дәрілік препараттардың тиімділігі туралы хабарламаларды қоса алғанда, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (өрекеттер) бойынша тікелей апаратылық дерексөзге жүгіну
Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сапартау ұлт

[illegible]

