МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003888-071021
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Доквир

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Доквир

Международное непатентованное или группировочное наименование: Тенофовир + Эмтрицитабин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Действующие вещества:

Тенофовира дизопркосила фумарат – 300,0 мг;

Эмтрицитабин – 200,0 мг

Вспомогательные вещества:

Ядро: лактозы моногидрат – 72,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая 101 – 245,0 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) – 35,0 мг; кроскармелоза натрия – 60,0 мг; гидроксипропилметилцеллюлоза Е15 (гипромеллоза Е15) – 9,0 мг; магния стеарат – 9,0 мг.

Пленочная водорастворимая оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза Е5 (гипромеллоза Е5) – 14,0 мг; макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 1,8 мг; титана диоксид – 4,0 мг; полисорбат 80 – 0,2 мг.

Описание

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

КОД АТХ: J05AR03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Доквир – это комбинированный препарат с фиксированной дозой эмтрицитабина и тенофовира дизопроксила фумарата.

Эмтрицитабин – нуклеозидный аналог цитидина. Тенофовира дизопроксила фумарат превращается in vivo в тенофовир, нуклеозидмонофосфат (нуклеотид) аналог аденозина монофосфата. Как эмтрицитабин, так и тенофовир проявляют специфическую активность в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и вируса гепатита В (ВГВ).

Эмтрицитабин и тенофовир фосфорилируются под действием внутриклеточных ферментов с образованием эмтирицитабина трифосфата и тенофовира дифосфата соответственно. В исследованиях in vitro было показано, что и эмтрицитабин, и тенофовир при их одновременном присутствии в клетках могут быть полностью фосфорилированы. Эмтрицитабина трифосфат и тенофовира дифосфат ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1 по конкурентному механизму, приводя к терминации синтеза цепи вирусной ДНК. Эмтрицитабина трифосфат, так же как и тенофовира дифосфат, являются слабыми ингибиторами ДНК-полимераз млекопитающих, признаков их токсичности по отношению к митохондриям in vitro и in vivo не наблюдалось.

Противовирусная активность in vitro

В исследованиях in vitro наблюдался синергизм противовирусной активности комбинации эмтрицитабина и тенофовира. В исследованиях комбинированного приема с ингибиторами протеазы, а также с нуклеозидными и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ наблюдался аддитивный или синергетический эффект.

Резистентность

In vitro:

В исследованиях in vitro и у некоторых ВИЧ-1-инфицированных пациентов наблюдалась устойчивость к эмтрицитабину, обусловленная развитием мутации M184V/I, или к тенофовиру в связи с мутацией K65R. Вирусные изоляты, резистентные к эмтрицитабину, с мутациями M184V/I оказались также устойчивы к ламивудину, однако оставались восприимчивы к диданозину. ставудину, тенофовиру и зидовудину. Мутация K65R также может наблюдаться при применении абакавира или диданозина и, в свою очередь, также может приводить к снижению эффекта при применении этих средств в сочетании с ламивудином, эмтрицитабином и тенофовиром. Следует избегать применения тенофовира дизопроксила фумарата у пациентов со штаммами ВИЧ-1, имеющими мутацию K65R. Кроме того, замена K70E в гене обратной транскриптазы ВИЧ-1, обусловленная тенофовиром, приводит к незначительному снижению чувствительности к абакавиру, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

При экспрессии вирусом ВИЧ-1 трех и более мутаций, ассоциированных с аналогами тимидина, включающих замену M41L или L210W в гене обратной транскриптазы, было отмечено снижение чувствительности к тенофовира дизопроксила фумарату.

In vivo—*лечение ВИЧ-1*:

В открытом рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, генотипирование проводилось на изолятах ВИЧ-1, полученных из плазмы всех пациентов с подтвержденной концентрацией РНК ВИЧ более 400 копий/мл на 48-й, 96-й или 144-й неделе или на момент раннего прекращения приема исследуемого препарата.

По состоянию на 144 неделю:

- в соответствии с проведенным анализом, мутация M184V/I развилась у 2 из 19 (10,5 %) изолятов, полученных от пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/ тенофовира дизопроксила фумарат/эфавиренз, и у 10 из 29 (34,5%) изолятов, проанализированных у пациентов группы, где получали ламивудин/ зидовудин/ эфавиренз (значение $p < 0,05$, сравнение по точному критерию Фишера среди всех пациентов группы, где получали эмтрицитабин + тенофовира дизопроксила фумарат, со всеми пациентами группы, где получали ламивудин/зидовудин);
- ни один из проанализированных вирусов не содержал мутации K65R или K70E;
- генотипическая резистентность к эфавирензу, главным образом мутация вируса K103N, развилась у вируса, полученного от 13 из 19 (68%) пациентов в группе, где получали эмтрицитабин/тенофовира дизопроксила фумарат/эфавиренз, в сравнении с 21 из 29 (72%) пациентов в группе сравнения.

In vivo— *доконтактная профилактика:*

Образцы плазмы, полученные в ходе 2 клинических исследований ВИЧ-неинфицированных пациентов, были проанализированы на 4 варианта, экспрессирующих аминокислотные замены ВИЧ-1 (т. е., K65R, K70E, M184V и Ml84I), которые потенциально обеспечивают резистентность к тенофовиру или эмтрицитабину. В одном из исследований не выявлено никаких вариантов ВИЧ-1, экспрессирующих мутации K65R, K70E, M184V или Ml84I к моменту сероконверсии у пациентов, инфицированных ВИЧ-1 после включения в исследование. У 3 из 10 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией на момент включения в исследование вирусные мутации Ml84I и M184V обнаружены у 2 из 2 пациентов из группы, принимавшей комбинацию тенофовир+эмтрицитабин, и у 1 из 8 пациентов из группы плацебо.

В ходе другого клинического исследования не выявлено никаких вариантов ВИЧ-1, экспрессирующих мутации K65R, K70E, M184V или Ml84I на момент сероконверсии у

пациентов, инфицированных ВИЧ-1 в ходе исследования. У 2 из 14 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией на момент включения в исследование у 1 из 5 пациентов в группе, получавшей 245 мг тенофовира дизопроксила (в форме фумарата), выявлена мутация K65R ВИЧ, а у 1 из 3 пациентов из группы, принимавшей комбинацию тенофовир+ эмтрицитабин, обнаружили мутацию M184V (связанную с резистентностью к эмтрицитабину).

Дети

Безопасность и эффективность комбинации тенофовир+ эмтрицитабин у детей в возрасте до 12 лет не изучали.

Фармакокинетика

Всасывание

Биоэквивалентность одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой комбинации тенофовир + эмтрицитабин и комбинации одной твердой капсулы эмтрицитабина 200 мг и одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, содержащей 245 мг тенофовира дизопроксила, при их одновременном применении, подтверждена при оценке однократного применения натощак у здоровых добровольцев. После приёма комбинации тенофовир + эмтрицитабин внутрь здоровыми добровольцами эмтрицитабин и тенофовира дизопроксила фумарат быстро всасываются, и тенофовира дизопроксила фумарат превращается в тенофовир. Максимальные концентрации эмтрицитабина и тенофовира наблюдаются в сыворотке в диапазоне от 0,5 до 3 часов после приема натощак. Приём комбинации тенофовир + эмтрицитабин с пищей приводил к задержке достижения максимальных концентраций тенофовира приблизительно на три четверти часа и увеличению значений AUC и C_{max} тенофовира приблизительно на 35% и 15% соответственно при приёме с пищей с высоким или низким содержанием жиров по сравнению с приёмом натощак. Для оптимизации всасывания тенофовира предпочтительно принимать комбинацию тенофовир + эмтрицитабин вместе с пищей.

Распределение

После внутривенного введения объем распределения эмтрицитабина и тенофовира составлял около 1,4 л/кг и 800 мл/кг соответственно. После приема внутрь эмтрицитабина или тенофовира дизопроксила фумарата эмтрицитабин и тенофовир свободно распределяются в организме. In vitro связывание эмтрицитабина с белками плазмы крови человека составляло < 4 % и не зависело от концентрации в диапазоне от 0,02 до 200 мкг/мл. In vitro связывание тенофовира с белками плазмы или сыворотки крови составляло, соответственно, менее 0,7 и 7,2% при концентрации тенофовира в диапазоне от 0,01 до 25 мкг/мл.

Метаболизм

Данные о метаболизме эмтрицитабина ограничены. Известно, что эмтрицитабин подвергается окислению в тиоловой части с образованием 3'-сульфоксидных диастереоизомеров (около 9% дозы) и конъюгатов с глюкуроновой кислотой в форме 2'-О-глюкуронида (около 4% дозы). В исследованиях in vitro установлено, что ни тенофовира дизопроксила фумарат, ни тенофовир не являются субстратами ферментов системы цитохрома. В свою очередь, ни эмтрицитабин. ни тенофовир не ингибируют in vitro метаболизм лекарственных средств, происходящий с участием основных изоферментов CYP. Эмтрицитабин не ингибировал уридин-5'-дифосфоглюкуронил трансферазу (УДФ), фермент, отвечающий за взаимосвязь с глюкуроновой кислотой.

Выведение

Эмтрицитабин в основном выводится почками, принятая доза обнаруживается в моче (около 86%) и кале (около 14%). 13% принятой дозы эмтрицитабина обнаруживается в моче в виде трех метаболитов. Общая скорость выведения эмтрицитабина составляет 307 мл/мин. После приема внутрь период полувыведения эмтрицитабина составляет около 10 часов.

Тенофовир главным образом выводится почками, как путем фильтрации, так и с помощью системы активного канальцевого транспорта. Примерно 70-80% от введенной дозы экскретируется в неизмененном виде с мочой после внутривенного применения. Наблюдаемый клиренс тенофовира составлял, в среднем, около 307 мл/мин. Почечный клиренс составлял примерно 210 мл/мин, что превышает скорость клубочковой фильтрации. Это указывает на то, что активная канальцевая секреция является важной частью процесса выведения тенофовира. После перорального приема период полувыведения тенофовира составляет приблизительно 12-18 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

Фармакокинетику эмтрицитабина или тенофовира у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше) не изучали.

Пол

Фармакокинетика эмтрицитабина и тенофовира (применяемого в форме тенофовира дизопроксила фумарата) у пациентов мужского и женского пола сходна.

Раса

Не обнаружено клинически значимых различий фармакокинетики эмтрицитабина у представителей с разным этническим происхождением. Особенности фармакокинетики

тенофовира (применяемого в форме тенофовира дезопроксила фумарата) у представителей разных этнических групп не изучались.

Дети

Фармакокинетика комбинации тенофовир + эмтрицитабин у детей (до 18 лет) не изучалась. Фармакокинетику тенофовира в равновесном состоянии исследовали у 8 ВИЧ-инфицированных подростков (в возрасте от 12 до 18 лет) с массой тела ≥ 35 кг и у 23 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 12 лет. Экспозиция тенофовира у детей, получавших суточные дозы тенофовира дизопроксила 245 мг (в форме фумарата) внутрь или 6,5 мг/кг массы тела тенофовира дизопроксила (в форме фумарата) до максимальной дозы, составлявшей 245 мг, была сходной с таковой у взрослых, получавших один раз в день дозы тенофовира дизопроксила 245 мг (в форме фумарата). Исследования фармакокинетики тенофовира дизопроксила фумарата у детей до 2 лет не проводились. В целом, фармакокинетические параметры эмтрицитабина у новорожденных, детей (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет) схожи с теми, что наблюдаются у взрослых.

Ожидается, что фармакокинетические параметры эмтрицитабина и тенофовира (применяемого в форме тенофовира дизопроксила фумарата) у ВИЧ-инфицированных детей будут схожими с теми, что наблюдаются у взрослых в связи с аналогичным воздействием эмтрицитабина и тенофовира.

Нарушение функции почек

Существуют немногочисленные данные по фармакокинетике эмтрицитабина и тенофовира у пациентов с нарушением функции почек после одновременного приема отдельных препаратов или в составе комбинации тенофовир + эмтрицитабин. Фармакокинетические параметры определяли при однократном приеме 200 мг эмтрицитабина или 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата добровольцами с нарушениями функции почек различной степени тяжести, при отсутствии инфицирования ВИЧ. Степень тяжести нарушения функции почек определяли по величине клиренса креатинина (КК) (функция почек не нарушена, если КК > 80 мл/мин, легкое нарушение - если КК составляет 50-79 мл/мин, нарушение средней степени –при КК 30-49 мл/мин и тяжелое нарушение –при КК 10-29 мл/мин).

Средние значения (%CV) экспозиции эмтрицитабина повышаются от 12 мкг*ч/мл (25%) у добровольцев при отсутствии нарушений функции почек и до 20 мкг*ч/мл (6%), 25 мкг*ч/мл (23%) и 34 мкг*ч/мл (6%) у добровольцев с легкими, средней степени и тяжелыми нарушениями функции почек соответственно.

Средние значения (%CV) экспозиции тенофовира повышаются от 2185 нг*ч/мл (12%) у добровольцев с нормальной функцией почек до 3064 нг*ч/мл (30%), 6009 нг*ч/мл (42%) и

15985 нг*ч/мл (45%) у добровольцев с легкими, средней степени и тяжелыми нарушениями функции почек соответственно.

Предполагается, что увеличение интервала между приемом доз комбинации тенофовир + эмтрицитабин у ВИЧ-1-инфицированных пациентов с нарушением функции почек средней степени вызовет повышение пиковых концентраций в плазме крови и снижение уровней C_{min}, если сравнивать с пациентами с нормальной функцией почек.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, не инфицированных ВИЧ, между процедурами гемодиализа концентрация эмтрицитабина в крови постепенно повышается в период более 72 часов до 53 мкг*ч/мл (19%), а концентрация тенофовира в период более 48 часов повышается до 42857 нг*ч/мл (29%).

Было проведено небольшое клиническое исследование по оценке безопасности, противовирусной активности и фармакокинетики тенофовира дизопроксила фумарата в комбинации с эмтрицитабином у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением функции почек. В подгруппе пациентов с исходным клиренсом креатинина 50-60 мл/мин приём препарата 1 раз в сутки приводил к 2-4 разовому повышению экспозиции тенофовира и ухудшению функции почек.

Исследования фармакокинетики эмтрицитабина и тенофовира (применяемого в форме тенофовира дизопроксила фумарата) у детей с нарушением функции почек не проводились. Отсутствуют данные, на основании которых можно составить рекомендации, касающиеся дозирования (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени

Фармакокинетика комбинации тенофовир + эмтрицитабин у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

Фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов, не инфицированных ВГВ, с разными степенями нарушения функции печени не исследовалась. В целом, фармакокинетика эмтрицитабина у пациентов, инфицированных ВГВ, была аналогична фармакокинетике у здоровых и ВИЧ-инфицированных пациентов.

Разовая доза 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата принималась пациентами, не инфицированными ВИЧ, с нарушением функции печени различной степени по классификации Чайлд-Пью. У пациентов с нарушением функции печени существенных изменений параметров фармакокинетики тенофовира не отмечалось, что предполагает отсутствие необходимости в коррекции дозы. Средние (%CV) значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ тенофовира составляли 223 (34,8%) нг/мл и 2050 (50,8%) нг·ч/мл соответственно у лиц без нарушения функции печени, 289 (46,0%) нг/мл и 2310 (43,5%) нг·ч/мл у лиц с нарушением

функции печени средней степени и 305 (24,8%) нг/мл и 2740 (44,0%) нг·ч/мл у лиц с тяжелым нарушением функции печени.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции:

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых в комплексной терапии с другими антиретровирусными препаратами.

Лечение ВИЧ-1 инфекции у подростков с 12 лет, имеющих резистентность к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы или которым не подходят схемы лечения на основе агентов первой линии вследствие токсичности.

Доконтактная профилактика (ДКП):

В сочетании со способами безопасного секса для ДКП с целью снижения риска передачи половым путем ВИЧ-1 инфекции у взрослых при повышенном риске.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлена) (для показания «Лечение ВИЧ-1 инфекции»).
- Детский возраст до 18 лет (для показания «Доконтактная профилактика (ДКП)»).
- Пациенты детского возраста до 18 лет с нарушением функции почек.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК <30 мл/мин) или ХПН, когда необходимо проведение гемодиализа (безопасность не установлена у данной популяции пациентов).
- Период грудного вскармливания.
- Одновременный прием с другими препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовир или других цитидиновых аналогов, таких как ламивудин (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Одновременный прием с адефовиром (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- У пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.
- Применение для доконтактной профилактики у лиц с неизвестным или положительным ВИЧ-1 статусом, пациентам с нарушением функции почек (КК < 60 мл/мин).

С осторожностью

- у пациентов с сахарным диабетом;

- у пожилых пациентов (в возрасте старше 65 лет);
- у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, обладающие нефротоксическим действием (аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, интерлейкин-2, цидофовир); нестероидные противовоспалительные препараты; ингибиторы протеазы ВИЧ, усиленные ритонавиром или кобицистатом (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- у пациентов с указанием на заболевание печени в анамнезе, включая гепатиты (см. раздел «Особые указания»);
- совместный прием тенофовира и диданозина не рекомендован (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита В (ВГВ) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Пациентам с нарушением функции почек (КК <60 мл/мин) (для показания «Лечение ВИЧ-1инфекции»);
- Пациентам с остеопорозом, имеющим высокий риск переломов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные, полученные на выборке среднего объема у беременных (более 1000 исходов беременности), указывают на отсутствие пороков развития или токсического воздействия на плод/новорожденного, которые были бы связаны с приемом эмтрицитабина или тенофовира. Исследования па животных не указывали на токсическое воздействие эмтрицитабина и тенофовира на репродуктивную функцию. Таким образом, при необходимости, может быть рассмотрена возможность применения препарата Доквир во время беременности.

Период грудного вскармливания

Исследования показали, что эмтрицитабин и тенофовир выделяются в грудное молоко. Данные о влиянии эмтрицитабина и тенофовира на новорожденных/детей недостаточны. Поэтому не следует применять препарат Доквир в период кормления грудью.

В целом, женщинам, инфицированным ВИЧ, не рекомендуется кормить грудью во избежание передачи ВИЧ ребенку.

Фертильность

Не имеется данных о влиянии комбинированного препарата на фертильность у людей. Исследования у животных не указывают на вредное воздействие эмтрицитабина или тенофовира на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутрь, предпочтительно с едой. Таблетку необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

Таблетку препарата Доквир можно принять сразу после ее растворения приблизительно в 100 мл воды, апельсинового или виноградного сока.

Назначение препарата Доквир должен инициировать врач, который имеет опыт в лечении ВИЧ-инфекции.

Дозы

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше и массой тела не менее 35 кг: 1 таблетка в сутки.

Профилактика ВИЧ у взрослых: 1 таблетка в сутки.

В случае необходимости коррекции дозы или прекращения приема одного из компонентов препарата Доквир, пациента следует перевести на прием отдельных препаратов эмтрицитабина или тенофовира. Пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению указанных препаратов.

Если прием дозы был пропущен, и прошло менее 12 часов от обычного времени приема дозы, то пациенту следует как можно скорее принять препарат Доквир и вернуться к обычному режиму приема препарата. Если в случае пропущенного приема дозы препарата Доквир прошло более 12 часов от обычного времени приема препарата, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, но необходимо вернуться к обычному режиму приема препарата.

Если в течение 1 часа после приема препарата Доквир возникла рвота, следует принять еще одну таблетку. Если рвота возникла более чем через 1 час после приема препарата Доквир, то еще одну таблетку принимать не следует.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакодинамика»).

Нарушение функции почек

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся из организма с мочой, поэтому у лиц с нарушением функции почек отмечается более длительный период выведения эмтрицитабина и тенофовира (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Взрослые с нарушением функции почек:

Препарат Доквир следует применять у отдельных лиц с КК < 80 мл/мин, если потенциальная польза лечения считается превышающей потенциальный риск. См. таблицу 1.

Таблица 1. *Рекомендации относительно дозировок для отдельных лиц с почечной недостаточностью*

	Лечение ВИЧ-1 инфекции	**Доконтактная профилактика**
Нарушения функции почек легкой степени (КК 50-80 мл/мин)	Ограниченные данные, полученные в результате клинических исследований, свидетельствуют в пользу сохранения режима дозирования препарата Доквир один раз в сутки (см. раздел «Особые указания»).	Ограниченные данные, полученные в результате клинических исследований, свидетельствуют в пользу сохранения режима дозирования препарата Доквир один раз в сутки неинфицированными пациентами с КК 60-80 мл/мин. Прием препарата Доквир не рекомендован пациентам с КК < 60 мл/мин, неинфицированным ВИЧ-1, в связи с отсутствием данных у данной популяции (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).
Нарушения функции почек средней степени (КК 30-49 мл/мин)	Прием препарата Доквир каждые 48 часов рекомендуется по результатам моделирования фармакокинетических данных разовой дозы эмтрицитабина и тенофовира у добровольцев, не имеющих инфекции ВИЧ, с разной степенью нарушения функции почек (см. раздел «Особые указания»).	Прием препарата Доквир не рекомендован для данной популяции.

Нарушения функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и пациенты, находящиеся на гемодиализе	Препарат Доквир не рекомендован, так как с комбинированной таблеткой нельзя достичь необходимого уменьшения дозы.	Прием препарата Доквир не рекомендован для данной популяции.

Дети с нарушением функции почек

Применение препарата не рекомендуется у лиц в возрасте до 18 лет с нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»).

Нарушение функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Доквир у детей до 12 лет пока не установлена (см. раздел «Фармакокинетика»).

Побочное действие

Краткие данные о профиле безопасности

ВИЧ-1 инфекция

Среди побочных реакций, возможно связанных с эмтрицитабином и/или тенофовиром, в открытом рандомизированном клиническом исследовании взрослых чаще всего сообщалось о тошноте (12%) и диарее (7%). Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира в этом исследовании соответствовал предыдущему опыту использования этих препаратов, когда каждый из них применялся с другими антиретровирусными препаратами.

Доконтактная профилактика

В ходе двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 2830 неинфицированных ВИЧ-1 взрослых лиц, которые получали тенофовир и эмтрицитабин один раз в сутки в качестве доконтактной профилактики, никаких новых нежелательных реакций в связи с приемом тенофовира и эмтрицитабина выявлено не было. Пациентов наблюдали в среднем в течение 71 и 87 недель, соответственно. Наиболее частой нежелательной реакцией в группе тенофовира и эмтрицитабина одного из исследований была головная боль (1 %).

Данные о побочных реакциях в виде сводных таблиц

Побочные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в рутинной

клинической практике у ВИЧ-1 инфицированных пациентов, рассматриваемые как возможно связанные с компонентами препарата Доквир, приводятся ниже (Таблица 2) по классам систем органов и частоте. В рамках каждой группы по частоте побочные реакции приведены в порядке уменьшения серьезности. Побочные реакции по частоте определяются как: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥1/1000 до < 1/100) и редко (от ≥1/10 000 до < 1/1000).

Таблица 2 *Побочные реакции, ассоциированные с приемом комбинированного препарата тенофовира и эмтрицитабина, и относящиеся к отдельным компонентам препарата, на основании клинического исследования и пострегистрационного анализа*

Частота	**Эмтрицитабин**	**Тенофовир**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:		
Часто	Нейтропения	
Нечасто	Анемия[2]	
Нарушения со стороны иммунной системы:		
Часто	Аллергическая реакция	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания:		
Очень часто		Гипофосфатемия[1]
Часто	Гипергликемия, гипертриглицеридемия	
Нечасто		Гипокалиемия[1]
Редко		Лактоацидоз
Нарушения психики:		
Часто	Необычные сновидения, бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы:		
Очень часто	Головная боль	Головокружение
Часто	Головокружение	Головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:		
Очень часто	Диарея, тошнота	Диарея, рвота, тошнота

Часто	Общее повышение активности амилазы, в том числе амилазы поджелудочной железы, повышение активности липазы, рвота, боли в животе, диспепсия	Боли в животе, вздутие, метеоризм
Нечасто		Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:		
Часто	Повышение активности АСТ и/или АЛТ, гипербилирубинемия	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
Редко		Жировая дистрофия печени, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:		
Очень часто		Кожная сыпь
Часто	Везикулобулезная, пустулезная, макулопапулезная сыпь, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, изменение цвета кожи (усиление пигментации)[2]	
Нечасто	Ангионевротический отек[3]	
Редко		Ангионевротический отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:		
Очень часто	Повышение активности креатинкиназы	
Нечасто		Рабдомиолиз[1], мышечная слабость[1]
Редко		Остеомаляция (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях)[1,3], миопатия[1]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:		
Нечасто		Повышение креатинина, протеинурия, проксимальная тубулопатия, включая синдром Фанкони

Редко		Почечная недостаточность (острая и хроническая), острый тубулярный некроз, нефрит (в том числе острый интерстициальный нефрит)[3], нефрогенный несахарный диабет
Общие расстройства и нарушения в месте введения:		
Очень часто		Астения
Часто	Боль, астения	

[1]Указанная побочная реакция может появиться как следствие проксимальной тубулопатии. В отсутствие данного состояния считается, что возникновение указанной побочной реакции не носит характер причинной взаимосвязи с применением тенофовира.

[2]При применении эмтрицитабина у детей анемия наблюдалась часто, а изменение цвета кожи (участки гиперпигментации) очень часто.

[3]Побочная реакция была установлена во время пострегистрационного наблюдения, но не регистрировалась в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях с участием взрослых или клинических исследованиях с применением эмтрицитабина с участием ВИЧ-инфицированных детей, или в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, или в расширенной программе доступа к тенофовиру. Частота определялась методом статистического расчета, исходя из общего числа пациентов, получавших эмтрицитабин в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (n =1563) или тенофовир в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях и в расширенной программе доступа (n =7319).

Описание отдельных побочных реакций

Нарушение функции почек

Поскольку препарат Доквир может привести к нарушению функции почек, рекомендуется контролировать их функцию (см. раздел «Особые указания»). Проксимальная тубулопатия, как правило, исчезала или отмечалось улучшение после отмены тенофовира. Тем не менее, у некоторых ВИЧ-1 инфицированных пациентов, отмена тенофовира приводила к неполному восстановлению сниженного уровня КК. Пациенты с риском развития почечной недостаточности (например, пациенты с исходным риском почечной недостаточности, сопутствующая ВИЧ-инфекция, сопутствующая терапия нефротоксичными препаратами) находятся в группе повышенного риска неполного восстановления функции почек, несмотря на отмену тенофовира (см. раздел «Особые указания»).

Взаимодействие с диданозином

Одновременное применение тенофовира и диданозина не рекомендуется, так как это приводит к повышению системного воздействия диданозина на 40-60%, что может

увеличить риск возникновения побочных реакций, связанных с диданозином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редко сообщалось о случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом.

Параметры метаболизма

В ходе антиретровирусной терапии масса тела, уровни липидов и глюкозы крови могут увеличиваться.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой формой иммунодефицита на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения (см. раздел «Особые указания»).

Остеонекроз

Сообщалось о случаях остеонекроза, в частности у пациентов с общеизвестными факторами риска, поздней стадией ВИЧ-инфекции или длительным приемом комбинированной антиретровирусной терапии. Частота возникновения указанного явления неизвестна (см. раздел «Особые указания»).

Дети

В дополнение к нежелательным реакциям, о которых сообщалось при лечении взрослых пациентов, анемия (9,5%) и изменение цвета кожи (31,8%) чаще наблюдались в клинических исследованиях эмтрицитабина у детей (в возрасте от 4 месяцев до 18 лет), чем у взрослых (см. раздел «Побочное действие», табличное резюме нежелательных реакций).

Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов детского возраста (от 2 до <18 лет), получавших лечение тенофовира дизопроксила фумаратом, соответствовали тем, которые наблюдались при клинических исследованиях тенофовира дизопроксила фумарата у взрослых (см. раздел «Побочное действие», табличное резюме нежелательных реакций).

В клинических исследованиях ВИЧ-1 инфицированных пациентов детского возраста от 2 до <18 лет и ВГВ-инфицированных пациентов детского возраста от 2 до <18 лет, сообщалось о снижении минеральной плотности костей (МПК) у пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат (см. раздел «Особые указания»).

89 ВИЧ-1 инфицированных пациентов детского возраста (диапазон от 2 до 15 лет)

получали тенофовира дизопроксил фумарат в среднем в течение 331 недели. Сорок восемь (9,0%) пациентов прекратили лечение препаратом в связи с нежелательными реакциями со стороны почек, пять лиц (5,6%) имели лабораторные признаки, соответствующие тубулопатии проксимального типа, четыре из которых прекратили терапию тенофовира дизопроксила фумаратом.

Другие особые группы пациентов

Лица с нарушением функции почек

Поскольку тенофовир может вызывать поражение почек, взрослым лицам с нарушением функции почек, принимающим препарат Доквир, рекомендуется постоянный контроль функции почек (см. разделы «Особые указания» и «Способ применения и дозы»).

Ко-инфекция ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС

Профиль безопасности эмтрицитабина и тенофовира у ограниченного количества ВИЧ-инфицированных пациентов, которые ко-инфицированы ВГВ или ВГС, был схож с профилем безопасности, который наблюдался у пациентов, инфицированных только ВИЧ. Тем не менее, как ожидалось, повышение активности АСТ и АЛТ у данной группы пациентов встречались чаще, чем в общей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

Обострения гепатита после прекращения лечения

У пациентов с сопутствующей инфекцией ВГВ отмечались клинические и лабораторные признаки обострения гепатита после прекращения лечения (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

В случае передозировки, за пациентом необходимо наблюдать относительно проявлений токсичности и, если необходимо, применять стандартное поддерживающее лечение.

До 30% дозы эмтрицитабина и приблизительно 10% дозы тенофовира могут быть выведены с помощью гемодиализа. Неизвестно, выводится ли эмтрицитабин или тенофовир путем перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействия были проведены только у взрослых.

Поскольку в препарате Доквир содержится эмтрицитабин и тенофовир, все случаи лекарственного взаимодействия, выявленные с этими активными веществами, могут возникать также при применении препарата Доквир. Прием эмтрицитабина вместе с тенофовиром не влиял на фармакокинетику эмтрицитабина и тенофовира в равновесном состоянии, в отличие от приема каждого препарата в отдельности.

Исследования in vitro, а также клинические исследования фармакокинетических взаимодействий подтвердили низкую вероятность CYP450-опосредованных

взаимодействий между эмтрицитабином и тенофовиром с другими лекарственными препаратами.

Одновременное применение не рекомендовано

Препарат Доквир не следует применять одновременно с другими препаратами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксил (в форме фумарата), тенофовира алафенамид или другие цитидиновые аналоги, такие как ламивудин (см. раздел «Особые указания»).

Препарат Доквир не следует применять одновременно с адефовира дипивоксилом.

Диданозин

Одновременное применение препарата Доквир и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Особые указания» и таблицу 3).

Лекарственные средства, которые выводятся почками

Поскольку эмтрицитабин и тенофовир выводятся преимущественно почками, совместное применение препарата Доквир с лекарственными препаратами, снижающими почечную функцию или конкурирующими за активную канальцевую секрецию (например, с цидофовиром), может повысить концентрацию в сыворотке эмтрицитабина, тенофовира и/или совместно назначаемых лекарственных препаратов.

Необходимо избегать применения препарата Доквир с одновременным или недавним применением нефротоксических лекарственных препаратов (например, аминогликозидов, амфотерицина В, фоскарнета, ганцикловира, пентамидина, ванкомицина, цидофовира и интерлейкина-2) (см. раздел «Особые указания»).

Другие взаимодействия

Взаимодействия между препаратом Доквир или его отдельными компонентами и другими лекарственными препаратами, представлены ниже в Таблице 3 (увеличение обозначено «↑», уменьшение - «↓», отсутствие изменений - «↔», два раза в сутки - «b.i.d.» и один раз в сутки - «q.d.»). При наличии 90% доверительного интервала (ДИ) он указан в скобках.

Таблица 3 *Взаимодействие между препаратом Доквир или его отдельными компонентами и другими лекарственными препаратами*

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)**
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ		
Антиретровирусные средства		
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/Ритонавир/	Атазанавир	Коррекции дозы не требуется.

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)**
Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг q.d./100 мг q.d./300 мг q.d.)	AUC: ↓ 25% (↓ 42 -↑ 3) Cmax: ↓ 28% (↓ 50 - ↑ 5) Cmin: ↓ 26% (↓ 46 - ↑ 10) Тенофовир AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»).
Атазанавир/Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Дарунавир/Ритонавир/ Тенофовира дизопроксила фумарат (300 мг q.d./ 100 мг q.d./ 300 мг q.d.)	Дарунавир AUC: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	Коррекции дозы не требуется. Повышенная экспозиция тенофовира может усиливать побочные реакции, связанные с тенофовиром, в том числе нарушение работы почек. Следует тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»).
Дарунавир/Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Лопинавир/Ритонавир/ Тенофовира дизопроксила фумарат (400 мг b.i.d./100 мг b.i.d./300 мг q.d.)	Лопинавир/Ритонавир AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир AUC: ↑ 32% (↑ 25 - ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37-↑ 66)	Коррекции дозы не требуется. Увеличенная экспозиция тенофовира может усиливать связанные с тенофовиром нежелательные явления, включая патологию почек. Необходимо тщательно контролировать функцию почек (см. раздел «Особые указания»).
Лопинавир/Ритонавир/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Диданозин/Тенофовира дизопроксила фумарат	Одновременное применение тенофовира и диданозина приводит к 40-60% повышению системной экспозиции диданозина, что может увеличивать риск связанных с диданозином нежелательных явлений. Сообщалось о нечастых, иногда летальных, случаях панкреатита и лактоацидоза. Одновременное введение тенофовира и диданозина в дозе 400 мг в сутки было связано со значительным уменьшением количества клеток CD4, возможно, в связи с межклеточным взаимодействием, что повышает	Одновременное применение препарата Доквир и диданозина не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)
	фосфорилированный (то есть активный) диданозин. Уменьшение дозировки диданозина до 250 мг, которая вводится вместе с тенофовиром, было связано с сообщениями о высокой частоте вирусологически неудачного лечения при нескольких исследованных комбинациях для лечения ВИЧ-1 инфекции.	
Диданозин/ Эмтрицитабин	Взаимодействие не изучалось.	
Ламивудин/Тенофовира дизопроксила фумарат	Ламивудин: AUC: ↓3 % (↓8 % до ↑15) Cmax: ↓24% (↓44 до ↓12) Cmin: не вычислялось (НВ) Тенофовир: AUC: ↓4 % (↓15 до ↑8) Cmax: ↑102% (↓96 до ↑108) Cmin: НВ	Ламивудин и препарат Доквир нельзя назначать одновременно (см. раздел «Особые указания»).
Эфавиренз/Тенофовира дизопроксила фумарат	Эфавиренз: AUC: ↓4% (↓7 до ↓1) Cmax: ↓4 % (↓9 до ↑2) Cmin: НВ Тенофовир: AUC: ↓1 % (↓8 до ↑6) Cmax: ↑7% (↓6 до ↑22) Cmin: НВ	Никакой корректировки дозы эфавиренза не требуется.
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита В (ВГВ)		
Адефовир дипивоксил/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Адефовир дипивоксил: AUC: ↓ 11 % (↓ 14 до ↓ 7) Cmax: ↓ 7% (↓ 13 до ↓ 0) Cmin: НВ Тенофовир: AUC: ↓ 2% (↓ 5 до ↑ 0) Cmax: ↓ 1 % (↓ 7до ↑ 6) Cmin: НВ	Адефовир дипивоксил и препарат Доквир нельзя назначать одновременно (см. раздел «Особые указания»).
Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита С (ВГС)		
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Атазанавир/ Ритонавир (300 мг q.d. /100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)[1]	Ледипасвир: AUC: ↑ 96% (↑ 74 до ↑ 121) Cmax: ↑ 68 % (↑ 54 до ↑ 84) Cmin: ↑ 118 % (↑ 91 до ↑ 150) Софосбувир: AUC: ↔	Повышенные концентрации тенофовира в плазме в результате совместного приема тенофовира дизопроксил фумарата, ледипасвира/софосбувира и атазанавира/ритонавира могут усилить нежелательные явления,

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)
	Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42 % (↑ 34 до ↑ 49) Атазанавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63 % (↑ 45 до ↑ 84) Ритонавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45 % (↑ 27 до ↑ 64) Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ Cmax: ↑ 47 % (↑ 37 до ↑ 58) Cmin: ↑ 47 % (↑ 38 до ↑ 57)	связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при использовании с ледипасвиром/ софосбувиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Следует осторожно использовать эту комбинацию, часто контролируя функцию почек, если другие альтернативы отсутствуют (см. раздел «Особые указания»).
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Дарунавир/ Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/ 300 мг q.d.)[1]	Ледипасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Софосбувир: AUC: ↓ 27% (↓ 35 до ↓ 18) Cmax: ↓ 37 % (↓ 48 до ↓ 25) GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ Cmax:↔ Cmin:↔ Ритонавир: AUC:↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑48 % (↑34 до ↑63)	Повышенные концентрации тенофовира в плазме в результате совместного приема тенофовира дизопроксила фумарата, ледипасвира/софосбувира и дарунавира/ритонавира могут усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при использовании с ледипасвиром/ софосбувиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Следует осторожно использовать эту комбинацию, часто контролируя функцию почек, если другие альтернативы отсутствуют (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)**
	Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax:↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 до ↑ 59) Cmax: ↑ 64 % (↑ 54 до ↑ 74) Cmin: ↑ 59 % (↑ 49 до ↑ 70)	
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/ 400 мг q.d.) + Эфавиренз/ Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/ 200 мг/ 300 мг q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↓ 34% (↓ 41 до ↓ 25) Cmax: ↓ 34% (↓ 41 до ↑ 25) Cmin: ↓34 % (↓ 43 до ↑ 24) Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эфавиренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 до ↑ 123) Cmax: ↑ 79 % (↑ 56 ДО ↑ 104) Cmin: ↑ 163 % (↑ 137 до ↑ 197)	Никакой корректировки дозы не рекомендовано. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксил фумаратом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел «Особые указания»).
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/400 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Рилпивирин/Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/ 25 мг/ 300 мг q.d.)	Ледипасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Софосбувир: AUC:↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC:↔ Cmax: ↔	Никакой корректировки дозы не рекомендовано. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксил фумаратом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)**
	Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 31 до ↑ 50) Cmax: Cmin: ↑ 91 % (↑ 74 до ↑ 110)	
Ледипасвир/Софосбувир (90 мг/ 400 мг q.d.)+ Долутеграви р (50 мг q.d.)+ Эмтрицитабин / Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг /300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ледипасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Долутеграви р: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 65% (↑ 59 до ↑71) Cmax: ↑ 61% (↑ 51 до ↑72) Cmin: ↑115 % (↑105 до ↑126)	Никакой корректировки дозы не рекомендовано. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксил фумаратом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел «Особые указания»).
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Атазанавир/ Ритонавир (300 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]:	При совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, софосбувира/велпатасвира и атазанавира/ритонавира повышенная плазменная

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)**
дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% (↑ 37 до ↑ 49) Велпатасвир: AUC: ↑ 142% (↑ 123 до ↑ 164) Cmax: ↑ 55% (↑ 41 до ↑ 71) Cmin: ↑ 301% (↑ 257 до ↑ 350) Атазанавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39% (↑ 20 до ↑ 61) Ритонавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29% (↑ 15 до ↑ 44) Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ Cmax: ↑ 55% (↑ 43 до ↑ 68) Cmin: ↑ 39% (↑ 31 до ↑ 48)	концентрация тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при использовании с софосбувиром/велпатасвиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Следует осторожно использовать эту комбинацию, часто контролируя функцию почек (см. раздел «Особые указания»).
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Дарунавир/ Ритонавир (800 мг q.d./100 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 28% (↓ 34 до ↓20) Cmax: ↓38% (↓. 46 до ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% (↓ 35 до ↓ 11) Cmin: ↔ Дуранавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ритонавир: AUC: ↔	При совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, софосбувира/велпатасвира и дарунавира/ритонавира повышенная плазменная концентрация тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при использовании с софосбувиром/велпатасвиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Следует осторожно использовать эту комбинацию, часто контролируя функцию почек (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)**
	Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39% (↑ 33 до ↑ 44) Cmax: ↑ 55% (↑45 до ↑ 66) Cmin: ↑52% (↑ 45 до ↑ 59)	
Софосбувир/ Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Лопинавир/ Ритонавир (800 мг/200 мг q.d.) + Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↓ 29% (↓ 36 до ↓ 22) Cmax: ↓41% (↓ 51 до ↓ 29) GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ Cmax: ↓30% (↓41 до ↓ 17) Cmin: ↑ 63% (↑ 43 до ↑ 85) Лопинавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42% (↑ 27 до ↑ 57) Cmin: ↔	При совместном применении тенофовира дизопроксила фумарата, софосбувира/велпатасвира и лопинавира/ритонавира повышенная плазменная концентрация тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при использовании с софосбувиром/велпатасвиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не установлена. Следует осторожно использовать эту комбинацию, часто контролируя функцию почек (см. раздел «Особые указания»).
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Ралтегравир (400 мг b.i.d) + Эмтрицитабин/ Тенофовира	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔	Никакой корректировки дозы не рекомендовано. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции,

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)**
дизопроксила фумарат (200 мг/300 мг q.d.)	GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ралтегравир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21% (↓ 58 до ↑ 48) Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 34 до ↑45) Cmax: ↑ 46% (↑ 39 до ↑ 54) Cmin: ↑ 70% (↑ 61 до ↑ 79)	связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел «Особые указания»).
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/100 мг q.d.) + Эфавиренз/Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/200 мг /300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 до ↑ 67) GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвир: AUC: ↓ 53% (↓ 61 до ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 до ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 до ↓ 48) Эфавиренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир:	Ожидается, что совместное применение софосбувира/ велпатасвира и эфавиренза приведет к снижению плазменной концентрации велпатасвира. Одновременное применение софосбувира/велпатасвира с режимами, содержащими эфавиренз, не рекомендуется.

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)**
	AUC: ↑ 81% (↑ 68 до ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 до ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 до ↑ 143)	
Софосбувир/Велпатасвир (400 мг/ 100 мг q.d.)+ Эмтрицитабин/ Рилпивирин/Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/ 25 мг/ 300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 34 до ↑ 46) Cmax: ↑ 44% (↑ 33 до ↑ 55) Cmin: ↑ 84% (↑ 76 до ↑ 92)	Никакой корректировки дозы не рекомендовано. Повышенная экспозиция тенофовира может усилить нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксила фумаратом, включая нарушения функции почек. Функцию почек следует тщательно контролировать (см. раздел «Особые указания»).
Велпатасвир/ Воксилапревир/Софосбувир (100 мг/100 мг + 100 мг /400 мг q.d.)[3]+ Дарунавир (800 мг q.d.) + Ритонавир (100 мг q.d.) + Эмтиритабин/Тенофовира дизопроксила фумарат (200 мг/ 300 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: Н/Д GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: Н/Д Велпатасвир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Воксилапревир: AUC: ↑ 143% Cmax: ↑ 72% Cmin: ↑ 300 %	Повышенные концентрации тенофовира в плазме в результате совместного применения тенофовира дизопроксила, велпатасвира/воксилапревира/ софосбувира и дарунавира/ ритонавира могут усиливать нежелательные реакции, связанные с тенофовира дизопроксилом, включая нарушения функции почек. Безопасность тенофовира дизопроксила при одновременном применении с велпатасвиром/ воксилапревиром/софосбувиром и усилителем фармакокинетики (например, ритонавиром или кобицистатом) не была установлена. Данную комбинацию следует

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	**Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)**	**Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)**
	Дарунавир: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 34% Ритонавир: AUC: ↑ 45% Cmax: ↑ 60% Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 48% Cmin: ↑ 47 %	применять с осторожностью при тщательном контроле функции почек (см. раздел «Особые указания»).
Софосбувир (400 мг q.d.)+ Эфавиренз/ Эмтрицитабин/ Тенофовира дизопроксила фумарат (600 мг/ 200 мг/ 245 мг q.d.)	Софосбувир: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 до ↑ 10) GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 до ↑ 16) Эфавиренз: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Эмтрицитабин: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 до ↑ 45) Cmin: ↔	Никакой корректировки дозы не требуется.
Рибавирин/Тенофовира дизопроксила фумарат	Рибавирин: AUC: ↑ 26% (↑ 20 до ↑ 32) Cmax: ↓ 5% (↓ 11 до ↑ 1) Cmin: НВ	Никакой корректировки дозы рибавирина не требуется.
Противовирусные препараты против вируса герпеса		
Фамцикловир/ Эмтрицитабин	Фамцикловир: AUC: ↓ 9% (↓ 16 до ↓ 1)	Никакой корректировки дозы фамцикловира не требуется.

Лекарственный препарат по терапевтическим направлениям	Влияние на уровни препарата Среднее процентное изменение AUC, Cmax, Cmin с 90% доверительным интервалом, если имеется (механизм)	Рекомендация относительно одновременного применения с препаратом Доквир (200 мг эмтрицитабина, 245 мг тенофовира дизопроксила)
	Cmax: ↓ 7% (↓ 22 до ↑ 11) Cmin: НВ Эмтрицитабин: AUC: ↓ 7% (↓ 13 до ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 20 до ↑ 1) Cmin: НВ	
Противомикобактериальные препараты		
Рифампицин/Тенофовира дизопроксила фумарат	Тенофовир: AUC: ↓ 12% (↓ 16 до ↓ 8) Cmax: ↓ 16% (↓ 22 до ↓ 10) Cmin: ↓ 15% (↓ 12 до ↓ 9)	Никакой корректировки дозы не требуется
ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Норгестимат/ Этинилэстрадиол/ Тенофовира дизопроксила фумарат	Норгестимат: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 до ↑ 34) Cmax: ↓ 5 % (↓ 27 до ↑ 24) Cmin: НВ Этинилэстрадиол: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 до ↑ 0) Cmax: ↓ 6 % (↓ 13 до ↑ 0) Cmin: ↓ 2 % (от ↓ 9 до ↑ 6)	Никакой корректировки дозы норгестимата/ этинилэстрадиола не требуется.
ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Такролимус/Тенофовира дизопроксила фумарат/ Эмтрицитабин	Такролимус: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 до ↑ 11) Cmax: ↑ 3 % (↓ 3 до ↑ 9) Cmin: НВ Эмтрицитабин: AUC: ↓ 5%(↓ 9 до ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 17 до ↓ 5) Cmin: НВ Тенофовир: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 до↑ 13) Cmax: ↑ 13 %(↑ 1 до ↑ 27) Cmin: НВ	Никакой корректировки дозы такролимуса не требуется.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон/Тенофовира дизопроксила фумарат	Метадон: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 до↑ 13) Cmax: ↑ 5 % (↓ 3 до ↑14) Cmin: НВ	Никакой корректировки дозы метадона не требуется.

НВ = не вычислялось.

[1]Данные, полученные при одновременном приеме ледипасвира/софосбувира. Отсроченное во времени назначение (с интервалом в 12 часов) дало сходные результаты.

[2]Преобладающий метаболит софосбувира в системном кровообращении.

[3]Исследование проведено с добавлением 100 мг воксилапревира для достижения экспозиции воксилапревира, характерной для пациентов, инфицированных ВГС.

Особые указания

Передача ВИЧ

Несмотря на то, что доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи инфекции при половом контакте, нельзя исключать остаточного риска инфицирования. Поэтому необходимо применять соответствующие меры безопасности, чтобы избежать передачи вируса.

Пациенты с мутациями резистентности ВИЧ-1

Препарат Доквир не должен назначаться пациентам с ВИЧ-1 инфекцией, имеющим мутацию в кодоне K65R.

Общая стратегия профилактики ВИЧ-инфекции

Препарат Доквир не всегда эффективен для профилактики заражения ВИЧ-1. Длительность периода до начала защитного действия после приема препарата Доквир неизвестна.

Препарат Доквир следует использовать для ДКП как часть общей стратегии профилактики ВИЧ-1 инфекции, включающей применение других мер профилактики (например, постоянное и правильное использование презервативов, осведомленность о ВИЧ-статусе, регулярное тестирование на другие инфекции, передаваемые половым путем).

Риск развития резистентности при наличии скрытой ВИЧ-1 инфекции

Препарат Доквир следует применять лишь для снижения риска заражения ВИЧ-1 у лиц с подтвержденным отрицательным диагнозом ВИЧ (см. раздел «Противопоказания»). При приеме препарата Доквир с целью ДКП необходимо регулярное (минимум каждые 3 месяца) подтверждение ВИЧ-отрицательного статуса с помощью комбинированного теста «антиген/антитело».

Монотерапия препаратом Доквир не является полноценным лечением ВИЧ-1, и мутации резистентности вируса возникали у пациентов со скрытой ВИЧ-1 инфекцией, принимавших только комбинацию тенофовир+эмтрицитабин.

При наличии клинических симптомов острой вирусной инфекции и подозрений на недавние (< 1 месяца) экспозиции ВИЧ-1 применение препарата Доквир необходимо отложить минимум на один месяц и подтвердить ВИЧ-1 статус перед началом приема препарата Доквир с целью ДКП.

Важность соблюдения предписанного режима терапии

Измерение уровня содержания препарата в крови показало, что эффективность комбинации тенофовир+эмтрицитабин в снижении риска заражения ВИЧ-1 строго коррелирует с соблюдением указанной схемы (см. раздел «Фармакодинамика»). ВИЧ-неинфицированным людям следует строго придерживаться рекомендованной схемы

приема препарата Доквир.

Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В или С

ВИЧ-1 инфицированные пациенты с хроническим вирусным гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, относятся к группе высокого риска тяжелых и потенциально смертельных осложнений со стороны печени. Врачам необходимо следовать рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции при выборе лечения пациентов, инфицированных ВИЧ и ВГВ или ВГС.

Безопасность и эффективность препарата Доквир при ДКП у пациентов с инфекцией ВГВ или ВГС не установлена.

При сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С обратитесь к соответствующим инструкциям по медицинскому применению. См. также в подразделе *«Совместное применение с ледипасвиром и софосбувиром, софосбувиром и велпатасвиром или велпатасвиром, воксилапревиром и софосбувиром»* ниже.

Тенофовир (дизопроксила фумарат) показан для лечения ВГВ, а эмтрицитабин продемонстрировал противовирусную активность в отношении ВГВ в фармакодинамических исследованиях, однако эффективность и безопасность препарата Доквир конкретно у пациентов с хроническим гепатитом В не изучали.

Отмена препарата Доквир у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, может вызвать тяжелое обострение гепатита. За пациентами, инфицированными вирусом гепатита В, должно вестись тщательное наблюдение, как клиническое, так и лабораторное, по меньшей мере, в течение нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом Доквир. В ряде случаев может потребоваться возобновление терапии гепатита В. У пациентов с тяжелыми заболеваниями печени или циррозом не рекомендуется отменять лечение, поскольку возникающее после отмены лечения обострение гепатита может привести к декомпенсации функции печени.

Заболевания печени

Безопасность и эффективность препарата Доквир у пациентов, у которых серьезные нарушения функции печени являются основным заболеванием, не изучались. Исследования фармакокинетики тенофовира у пациентов с печеночной недостаточностью показали, что коррекции дозы не требуется. Исследования фармакокинетики эмтрицитабина у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. Учитывая минимальный печеночный метаболизм и почечный путь выведения эмтрицитабина, можно предположить, что пациентам с печеночной недостаточностью не требуется коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У ВИЧ-1 инфицированных пациентов с ранее диагностированным заболеванием печени, включая хронический активный гепатит, при комбинированной антиретровирусной терапии могут наблюдаться более частые нарушения функции печени. Эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в соответствии со стандартной практикой. При признаках усиления заболевания печени для таких пациентов следует рассмотреть вопрос о возможности прерывания или прекращения лечения.

Нежелательные эффекты со стороны почек и костной ткани у взрослых

Со стороны почек

Эмтрицитабин и тенофовир выводятся, главным образом, через почки путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. При использовании в клинической практике тенофовира дизопроксила фумарата сообщалось о почечной недостаточности, нарушении функции почек, повышении концентрации креатинина, гипофосфатемии и проксимальной тубулопатии (включая синдром Фанкони) (см. раздел «Побочное действие»).

Контроль функции почек

Рекомендуется оценивать клиренс креатинина у всех пациентов до начала лечения ВИЧ-1 инфекции и до начала ДКП препаратом Доквир.

У лиц без факторов риска развития нарушения функции почек рекомендуется оценивать функцию почек (клиренс креатинина и концентрацию фосфатов в плазме) после 2-4 недель лечения, через 3 месяца лечения и впоследствии каждые 3-6 месяцев.

У пациентов с риском развития нарушения функции почек следует чаще контролировать функцию почек.

См. также в подразделе *«Совместное назначение с другими лекарственными препаратами»* ниже.

Оценка функции почек у ВИЧ-1 инфицированных пациентов

Если у какого-либо пациента, получающего препарат Доквир, концентрация фосфатов в сыворотке крови составляет < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л), или КК снижен до < 50 мл/мин, функция почек должна оцениваться повторно в течение одной недели, включая определение концентрации глюкозы и калия в крови, а также концентрацию глюкозы в моче (см. раздел «Побочное действие», проксимальная тубулопатия). Следует рассмотреть вопрос о необходимости прерывания лечения препаратом Доквир у пациентов с подтвержденным снижением КК < 50 мл/мин или снижением концентрации фосфатов в сыворотке < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Кроме того, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения препаратом Доквир в случае прогрессирующего ухудшения функции почек, если никаких других причин не обнаружено.

Безопасность комбинации тенофовир+эмтрицитабин в отношении функции почек исследована лишь в очень ограниченной степени у ВИЧ-1 инфицированных пациентов с нарушением функции почек (КК < 80 мл/мин). Для ВИЧ-1 инфицированных пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин рекомендуется коррекция интервала между дозами (см. раздел «Способ применения и дозы»). Ограниченные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что большой интервал между дозами не является оптимальным и может привести к повышению токсичности и вероятности неадекватного ответа. Более того, в небольшом клиническом исследовании у подгруппы пациентов с КК 50-60 мл/мин, получавших тенофовира дизопроксила фумарат в комбинации с эмтрицитабином каждые 24 часа, отмечалась в 2-4 раза более высокая экспозиция тенофовира и ухудшение функции почек. Следовательно, при приеме препарата Доквир пациентами с КК < 60 мл/мин необходима тщательная оценка соотношения пользы и риска, а также тщательный контроль функции почек. Кроме того, у пациентов, принимающих комбинацию тенофовир+эмтрицитабин с продолжительным интервалом между дозами, следует постоянно контролировать клинический ответ на лечение. Применение препарата Доквир противопоказано пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и тем, кто нуждается в гемодиализе, поскольку соответствующее снижение дозы невозможно при приеме фиксированной лекарственной комбинации (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Оценка функции почек при ДКП

Исследования применения комбинации тенофовир+эмтрицитабин у ВИЧ-неинфицированных лиц с КК < 60 мл/мин не проводились, поэтому прием препарата в данной популяции не рекомендован. Если уровень фосфата в плазме составляет < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) или КК у любого пациента, принимающего препарат Доквир в качестве ДКП, снижен до < 60 мл/мин, следует в течение недели повторно оценить функцию почек, включая измерения уровня глюкозы и калия в крови и концентрации глюкозы в моче (см. раздел «Побочное действие», проксимальная тубулопатия). Следует обсудить вопрос о прерывании приема препарата Доквир у пациентов со сниженным до < 60 мл/мин клиренсом креатинина или до < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л) уровнем фосфата в сыворотке. Кроме того, следует рассмотреть прерывание приема препарата Доквир в случае прогрессирующего ухудшения функции почек, если никаких других причин не обнаружено.

Воздействие на костную ткань

Патологические изменения костной ткани (изредка ведущие к переломам) могут обусловливаться поражением проксимальных канальцев почек (см. раздел «Побочное

действие»). При подозрении или выявлении патологических изменений костной ткани следует обратиться за консультацией к соответствующему специалисту.

Лечение ВИЧ-1 инфекции

В контролируемом 144-недельном клиническом исследовании по сравнению тенофовира дизопроксила фумарата со ставудином в комбинации с ламивудином и эфавирензом среди ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, не получавших ранее антиретровирусного лечения, в обеих группах наблюдались небольшие снижения МПК в области бедренной кости и позвоночника. Снижение МПК позвоночника и изменения от исходных показателей биомаркеров метаболизма костной ткани были достоверно более выраженными в группе тенофовира на 144 неделе. Снижение МПК бедренной кости было достоверно более выраженным в этой группе до 96 недель. Однако в течение 144 недель не наблюдалось повышение риска переломов или признаков клинически значимых патологий костной ткани.

В других исследованиях (проспективных и межгрупповых) наиболее выраженные снижения МПК наблюдали у пациентов, принимавших тенофовира дизопроксила фумарат в составе схемы, содержащей усиленный ингибитор протеаз. Для пациентов с остеопорозом, имеющих высокий риск переломов, следует рассмотреть альтернативные схемы лечения.

Доконтактная профилактика

В клинических исследованиях ВИЧ-неинфицированных лиц наблюдали незначительные снижения МПК. В исследовании с участием 498 мужчин средние изменения МПК, по сравнению с исходным уровнем, через 24 недели колебались от -0,4% до -1,0% для бедренной кости, позвоночника, шейки бедра и вертела у мужчин, ежедневно получавших комбинацию тенофовир+эмтрицитабин в качестве профилактики (n=247) или плацебо (n=251).

Реакции со стороны почек и костей в детской популяции

Достоверные сведения, связанные с долгосрочным воздействием тенофовира дизопроксила фумарата на почки и костную систему во время лечения инфекции ВИЧ-1 в педиатрической популяции, отсутствуют. Кроме того, обратимость нефротоксичности после прекращения приема тенофовира дезопроксила фумарата для лечения ВИЧ-1 не может быть полностью установлена.

Рекомендуется использовать междисциплинарный подход для определения соотношения польза/риск при применении препарата Доквир для лечения ВИЧ-1 инфекции, необходим соответствующий мониторинг во время лечения (включая решение о прекращении лечения), также следует рассмотреть необходимость дополнительного

лечения на индивидуальной основе.

Реакции со стороны почек

Нежелательные реакции со стороны почек, соответствующие проксимальной почечной тубулопатии, отмечались у ВИЧ-1 инфицированных пациентов детского возраста от 2 до 12 лет (см. раздел «Побочное действие»).

Контроль функции почек

Перед началом приема препарата Доквир для лечения ВИЧ-1 необходимо провести оценку функции почек (КК и уровень фосфатов в сыворотке крови), а также необходимо осуществлять контроль во время применения, как и для взрослых (см. выше).

Ведение пациентов с нарушением функции почек

Если у любого пациента детского возраста, получающего препарат Доквир, уровень фосфатов в сыворотке крови < 3,0 мг/дл (0,96 ммоль/л), необходимо провести повторную оценку функции почек в течение одной недели, включая определение уровня глюкозы в крови, калия в крови и концентрации глюкозы в моче (см. раздел «Побочное действие», проксимальная тубулопатия). При подозрении или обнаружении аномалии почек, необходимо проконсультироваться с нефрологом с целью рассмотрения необходимости отмены лечения препаратом Доквир. Отмена лечения препаратом Доквир также должна быть рассмотрена в случае прогрессирующего снижения функции почек, когда ни одна другая причина не была определена.

Совместное применение и риск нефротоксичности

Необходимо следовать тем же рекомендациям, которые применимы для взрослых (см. *«Совместное назначение с другими лекарственными препаратами»* ниже).

Нарушение функции почек

Не рекомендуется применять препарат Доквир у лиц в возрасте до 18 лет с нарушением функции почек (см. раздел «Противопоказания»). Не следует начинать терапию препаратом Доквир у детей с нарушением функции почек, а также необходимо отменить лечение у тех пациентов детского возраста, у которых нарушение функции почек развилось в течение терапии препаратом Доквир.

Воздействие на костную ткань

Применение тенофовира дизопроксила фумарата может стать причиной снижения МПК. Влияние изменения МПК, связанного с тенофовира дизопроксила фумаратом на костную ткань в отдаленной перспективе и на риск переломов в будущем в настоящее время неизвестно (см. раздел «Фармакодинамика»).

При обнаружении или подозрении на костную патологию при применении препарата Доквир у пациента детского возраста, необходимо проконсультироваться с

эндокринологом и/или нефрологом.

Масса тела и метаболические параметры

В ходе антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, уровня липидов и концентрации глюкозы в крови. Эти изменения частично могут быть обусловлены контролем заболевания и стилем жизни. Что касается липидов, в некоторых случаях повышение их уровня свидетельствует об эффективности лечения; в то время как убедительных доказательств, связывающих увеличение массы тела с какой-либо конкретной схемой лечения, нет. Контроль уровня липидов и глюкозы крови проводится в соответствии с общепринятыми протоколами лечения ВИЧ-инфекции. Расстройства липидного обмена следует контролировать принятыми в клинической практике методами.

Митохондриальные нарушения после внутриутробного воздействия препарата

Аналоги нуклеозидов и аналоги нуклеотидов могут влиять на митохондриальную функцию в различной степени, и наиболее выражено это влияние при использовании ставудина, диданозина и зидовудина. Поступали сообщения о развитии митохондриальных нарушений у ВИЧ-отрицательных новорожденных, подвергшихся внутриутробному и/или постнатальному воздействию аналогов нуклеозидов; в основном, это касается схем лечения с зидовудином. Основными нежелательными явлениями, о которых сообщалось, были гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и метаболические нарушения (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Эти явления часто носят кратковременный характер. Изредка поступали сообщения о некоторых неврологических нарушениях, которые начинались позднее (гипертония, судороги, аномальное поведение). На сегодняшний день неизвестно, являются ли неврологические нарушения временными или постоянными. Полученные данные необходимо учитывать для каждого ребенка, перенесшего внутриутробное воздействие нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, у которого есть серьезные клинические проявления неизвестной этиологии, особенно неврологического характера. Имеющиеся данные не влияют на текущие национальные рекомендации, согласно которым ВИЧ-положительным беременным женщинам необходимо проведение антиретровирусной терапии с целью профилактики вертикальной передачи ВИЧ.

Синдром восстановления иммунитета

В начале антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом может возникнуть воспалительная реакция на возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, и привести к тяжелым клиническим состояниям или усилению выраженности симптомов. Обычно такие

реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель или месяцев после начала лечения. Примерами могут служить цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмоцистная (Pneumocystis jirovecii) пневмония. Следует отслеживать любые симптомы воспаления и, в случае необходимости, своевременно назначить лечение.

Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), сопровождавших реактивацию иммунитета; однако данные о времени начала таких явлений сильно разнятся, и эти случаи могли иметь место спустя несколько месяцев после начала лечения.

Оппортунистические инфекции

ВИЧ-1 инфицированные пациенты, получающие препарат Доквир или любой другой антиретровирусный препарат, могут иметь клинические проявления оппортунистических инфекций или осложнения ВИЧ-инфекции, в связи с этим должны регулярно наблюдаться у врача, имеющего опыт в лечении ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Остеонекроз

Хотя этиология остеонекроза считается многофакторной (включая использование глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, наличие тяжелой иммуносупрессии, повышенный индекс массы тела), случаи остеонекроза регистрировались особенно часто у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или при длительном приеме комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обращаться за консультацией к врачу при появлении ломоты или боли в суставах, скованности в суставах или затруднениях в движении.

Совместное назначение с другими лекарственными препаратами

Не следует применять препарат Доквир при одновременном или недавнем назначении нефротоксичного лекарственного препарата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если такого применения избежать невозможно, следует еженедельно контролировать почечную функцию.

Были зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности после начала терапии высокой дозой или несколькими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией, получавших тенофовира дизопроксила фумарат и имеющих факторы риска почечной дисфункции. Почечная функция должна контролироваться надлежащим образом при совместном применении препарата Доквир и НПВП. Высокий риск поражения почек был зарегистрирован у ВИЧ-1 инфицированных пациентов, получавших тенофовира дизопроксила фумарат в сочетании с ингибитором протеазы усиленным ритонавиром или кобицистатом. Таким

пациентам требуется тщательный мониторинг функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У ВИЧ-1 инфицированных пациентов с факторами риска нарушения функции почек совместный прием тенофовира дизопрокссила фумарата с усиленным ингибитором протеазы должен быть тщательно проанализирован.

Не следует применять препарат Доквир одновременно с другими лекарственными средствами, содержащими эмтрицитабин, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид или другие аналоги цитидина, такие как ламивудин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Не следует применять препарат Доквир одновременно с адефовира дипивоксилом.

Совместное применение с ледипасвиром и софосбувиром, софосбувиром и велпатасвиром или велпатасвиром, воксилапревиром и софосбувиром

Показано, что совместное применение тенофовира дизопроксила фумарата и ледипасвира/софосбувира, велпатасвира/софосбувира иливелпатасвира/воксилапревира/ софосбувира повышает концентрацию тенофовира в плазме, особенно при их применении со схемами лечения ВИЧ-инфекции, включающими тенофовира дизопроксила фумарат и фармакокинетический усилитель (ритонавир или кобицистат).

Безопасность тенофовира дизопроксила фумарата при его совместном приеме с ледипасвиром/софосбувиром, велпатасвиром/софосбувиром иливелпатасвиром/ воксилапревиром/софосбувиром и фармакокинетическим усилителем не установлена. Необходимо анализировать потенциальный риск и преимущества, связанные с совместным назначением, особенно для пациентов с повышенным риском нарушения функции почек. Необходимо контролировать пациентов, принимающих ледипасвир/софосбувир, велпатасвир/софосбувир иливелпатасвир/воксилапревир/ софосбувир параллельно с тенофовира дизопроксила фумаратом и усиленным ингибитором ВИЧ-протеазы, на предмет нежелательных реакций, обусловленных действием тенофовира дизопроксила фумарата.

Совместный прием тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина

Совместный прием не рекомендован, поскольку это приводит к 40-60-процентному увеличению системной экспозиции диданозина, что может повышать риск нежелательных реакций, связанных с диданозином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Сообщалось о редких случаях панкреатита и лактоацидоза, иногда с летальным исходом. Совместный прием тенофовира дизопроксила фумарата и диданозина в дозе 400 мг в сутки сопровождался значительным снижением числа клеток CD4, возможно, из-за внутриклеточного

взаимодействия, повышающего уровень фосфорилированного (т. е. активного) диданозина. Сниженную дозу диданозина в 250 мг, которую вводят совместно при терапии тенофовира дизопроксила фумаратом, связывают с сообщениями о высоких степенях вирусологической неэффективности лечения при различных испытанных комбинациях.

Тройная нуклеозидная терапия

Есть сообщения о высокой частоте отсутствия вирусологического ответа и появлении резистентности у пациентов с начальной стадией ВИЧ-инфекции при комбинированном приеме тенофовира дизопроксила фумарата, ламивудина и абакавира, а также ламивудина с диданозином при схеме приема один раз в сутки. Ламивудин и эмтрицитабин имеют близкое структурное сходство, а также сходную фармакокинетику и фармакодинамику. Поэтому могут наблюдаться сходные проблемы при приеме препарата Доквир с третьим нуклеозидным аналогом.

Пациенты пожилого возраста

Препарат Доквир не изучался у лиц старше 65 лет. У лиц старше 65 лет отмечается большая вероятность наличия сниженной функции почек, поэтому препарат должен назначаться с осторожностью людям старшего возраста.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования, по изучению влияния препарата на способность управления транспортом и работу с механизмами, не проводились. Однако лиц, принимающих препарат, следует проинформировать, что во время лечения как эмтрицитабином, так и тенофовиром, сообщалось о головокружении. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 200 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток помещают в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеющиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкций по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. Пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:

АО "Фармасинтез", Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

тел.: 8-800-100-1550

www.pharmasyntez.com

Вице-президент по качеству и регуляторным вопросам
АО «Фармасинтез» Н.Ю. Малых