

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 003813 - 310816

ИНСТРУКЦИЯ

СОГЛАСОВАНО

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Дарунавир

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Дарунавир

Международное непатентованное название препарата: дарунавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество:

Дарунавир 75 мг, 150 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг

Вспомогательные вещества

Ядро: гипролоза низкозамещенная – 2,50 мг/5,00 мг/10,00 мг/13,33 мг/20,00 мг/26,67 мг; полисорбат 80 - 1,50 мг/3,00 мг/6,00 мг/8,00 мг/12,00 мг/16,00 мг; кросповидон – 6,00 мг/12,00 мг/24,00 мг/32,00 мг/48,00 мг/64,00 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,50 мг/3,00 мг/6,00 мг/8,00 мг/12,00 мг/16,00 мг; Просоль ИзиТаб СП (в состав входят: микрокристаллическая целлюлоза 95,0 % - 98,0 %; кремния диоксид коллоидный 1,5 % - 2,5 %; карбоксиметилкрахмал натрия 0,5 % - 2,0 %; стеарилфумарат натрия 0,3 % - 1,0 %) – 69,00 мг/ 138,00 мг/276,00 мг/368,00 мг/552,00 мг/ 736,00 мг.

Пленочная оболочка: гипромеллоза Е5 – 2,632 мг/5,264 мг/10,528 мг/14,037 мг/ 21,056 мг/28,070 мг; краситель железа оксид желтый – 0,154 мг/0,308 мг/0,616 мг/ 0,821 мг/1,232 мг/1,640 мг; макрогол 6000 – 0,5075 мг/1,015 мг/2,030 мг/2,707 мг/ 4,060 мг/5,410 мг; тальк – 0,0805 мг/0,161 мг/0,322 мг/0,429 мг/0,644 мг/0,859 мг; титана диоксид - 0,126 мг/0,252 мг/0,504 мг/0,672 мг/1,008 мг/1,344 мг.

Описание

Таблетки 75 мг, 150 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до темно-желтого цвета.

Таблетки 300 мг, 400 мг, 600 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до темно-желтого цвета.

Таблетки 800 мг: продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной

оболочкой, от светло-желтого до темно-желтого цвета, с риской на одной стороне.

На поперечном разрезе ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

КОД АТХ: J05AE10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дарунавир является ингибитором димеризации и каталитической активности протеазы ВИЧ-1. Препарат избирательно ингибирует расщепление полипротеинов Gag-Pol ВИЧ в инфицированных вирусами клетках, предотвращая образование полноценных вирусных частиц.

Дарунавир устойчив к мутациям, вызывающим резистентность к ингибиторам протеазы.

Дарунавир не ингибирует ни одну из 13 исследованных клеточных протеаз человека.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства дарунавира, применявшегося в комбинации с ритонавиром, изучали у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Концентрации дарунавира в плазме у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, были выше чем у здоровых людей. Это различие можно объяснить более высокими концентрациями альфа-1-кислого гликопротеина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, и поэтому большие количества дарунавира связываются с альфа-1-кислым гликопротеином плазмы. Дарунавир метаболизируется в основном изоферментами CYP3A. Ритонавир ингибирует изоферменты CYP3A печени и, тем самым, существенно повышает концентрацию дарунавира в плазме.

Абсорбция

После приема внутрь дарунавир быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Максимальная концентрация дарунавира в плазме в присутствии низкой дозы ритонавира достигается через 2,5 – 4,0 ч. Абсолютная биодоступность одной дозы дарунавира (600 мг) при приеме внутрь составляет около 37 % и увеличивается примерно до 82 % в присутствии ритонавира (100 мг два раза в сутки). Отмечается 14-кратное увеличение концентрации дарунавира в плазме после однократного приема внутрь в дозе 600 мг в комбинации с ритонавиром (100 мг два раза в сутки). При приеме натощак относительная биодоступность дарунавира в присутствии низкой дозы ритонавира на 30 % ниже, чем при приеме во время еды. Следовательно, дарунавир нужно принимать вместе с ритонавиром во время еды. Характер пищи не влияет на концентрации дарунавира в плазме.

Распределение

Около 95 % дарунавира связывается с белками плазмы, преимущественно с альфа-1-кислым гликопротеином.

Метаболизм

В экспериментах *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир интенсивно метаболизируется в печени системой цитохрома P450, почти исключительно изоферментом CYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ¹⁴C-дарунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после однократного приема 400 мг дарунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного дарунавира. У человека идентифицировано по меньшей мере 3 окислительных метаболита дарунавира; активность всех этих метаболитов в отношении «дикого» типа ВИЧ составляла менее 1/10 от активности самого дарунавира.

Выведение

После однократного приема 400 мг ¹⁴C-дарунавира и 100 мг ритонавира около 79,5 % и 13,9 % радиоактивности обнаруживалось в кале и моче соответственно. На долю неизмененного дарунавира пришлось около 41,2 и 7,7 % радиоактивности в кале и моче соответственно. Конечный период полувыведения дарунавира составил около 15 ч при его приеме в комбинации с ритонавиром. Клиренс дарунавира после внутривенного введения 150 мг составил 32,8 л/ч (без ритонавира) и 5,91 л/ч в присутствии низкой дозы ритонавира.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у детей в возрасте от 6 до 18 лет и массой не менее 20 кг сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир в дозе 600 мг/100 мг 2 раза в сутки.

Популяционный фармакокинетический анализ у ВИЧ-инфицированных пациентов показал отсутствие значимых различий фармакокинетических параметров дарунавира в возрастной группе 18 - 75 лет (в этот анализ были включены 12 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 65 лет и старше).

Популяционный фармакокинетический анализ выявил несколько более высокие (16,8 %) концентрации дарунавира у ВИЧ-инфицированных женщин, чем у ВИЧ-инфицированных мужчин. Данное различие не является клинически значимым. Результаты исследования с использованием ¹⁴C-дарунавира в комбинации с ритонавиром показали, что около 7,7 % принятой дозы дарунавира экскретировалось с мочой в неизмененном виде. У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетику

дарунавира не изучали, но популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие значимого изменения фармакокинетических параметров дарунавира у пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек (клиренс сывороточного креатинина 30-60 мл/мин, n = 20).

Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с применением нескольких доз дарунавира в комбинации с ритонавиром (600 мг/100 мг) два раза в день было показано, что стабильные фармакокинетические параметры дарунавира у пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью, n=8) и средней степенью тяжести нарушений функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью, n=8) были сравнимы с таковыми параметрами у здоровых лиц. У ВИЧ-инфицированных пациентов с легкой и средней степенью тяжести нарушений функции печени коррекции дозы дарунавира не требуется, применять дарунавир у данной категории пациентов следует с осторожностью. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени фармакокинетика дарунавира не изучалась. Тяжелая печеночная недостаточность является противопоказанием к назначению дарунавира.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и с массой тела 20 кг и более, ранее получавших антиретровирусную терапию (в комбинации с низкой дозой ритонавира и другими антиретровирусными препаратами).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дарунавиру или к любым компонентам препарата.
- Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются преимущественно изоферментом цитохрома P450 3A4, и повышение концентрации которых в плазме сопряжено с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных эффектов (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся антигистаминные препараты (астемизол, терфенадин), алфузозин, кветиапин, силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), рифампицин, седативные/снотворные средства (триазолам, мидазолам дляperorального приема), стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд), колхицин (у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью), препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, препараты, содержащие алкалоиды спорыни (эргофамин, дигидроэргофамин, эргометрин и метилэргометрин), антиаритмические препараты (амиодарон, бепридил, хинидин, лидокаин для системного применения, дронедарон), ранолазин, ингибиторы ГМГ-

Ко-А-редуктазы (симвастатин, ловастатин), нейролептики (пимозид, сертindол).

См. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

- Одновременный прием с комбинацией лопинавир/ритонавир (см. также раздел «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью).
- Дети в возрасте до 6 лет и массой тела менее 20 кг.

С осторожностью

- Нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью)
- Аллергия к сульфонамидам
- Возраст старше 65 лет
- При одновременном приеме лекарственных средств, высоко связывающихся с альфа1-кислым гликопротеином.
- У пациентов с хроническими гепатитами (в т.ч. с хроническим вирусным гепатитом В и С).
- У пациентов с гемофилией.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Полноценных исследований дарунавира у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных не выявили у дарунавира токсической активности или негативного влияния на репродуктивную функцию и фертильность.

Комбинацию препаратов дарунавир/ритонавир можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза ее применения для будущей матери перевешивает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, способен ли дарунавир проникать в грудное молоко у человека. Учитывая возможность передачи ВИЧ с грудным молоком, а также риск серьезных побочных эффектов у грудных детей, связанный с воздействием на них дарунавира, ВИЧ-инфицированные женщины, получающие дарунавир, должны воздерживаться от грудного вскармливания.

В экспериментальных исследованиях на животных не выявлено токсической активности дарунавира или его негативного влияния на репродуктивную функцию и фертильность. Показано, что дарунавир выделяется с грудным молоком у лактирующих крыс.

Способ применения и дозы

Внутрь. Дарунавир всегда следует назначать в комбинации с низкой дозой ритонавира в качестве средства, улучшающего его фармакокинетические характеристики, а также в

комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Возможность назначения ритонавира должна быть рассмотрена до начала терапии дарунавиром/ ритонавиром. Пациенты должны быть проинструктированы о приеме дарунавира с низкой дозой ритонавира не позднее 30 минут после завершения еды. После начала терапии дарунавиром пациенты не должны изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом.

Дозировки 75 мг и 150 мг разработаны для применения в детской практике. У взрослых для достижения терапевтических доз данные дозировки требуют приема большого количества таблеток, что с одной стороны затрудняет их проглатывание, с другой – может вызвать аллергические реакции из-за повышенного поступления вспомогательных веществ, содержащихся в таблетках, поэтому они должны применяться только при недоступности других дозировок.

Взрослые пациенты

Пациенты, ранее не получавшие ингибиторы протеазы:	Пациенты, ранее получавшие ингибиторы протеазы:	
	Не имеющие мутаций, вызывающих резистентность к дарунавиру*	Имеющие по крайней мере 1 мутацию, вызывающую резистентность к дарунавиру*
800 мг 1 раз в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира, во время еды.	800 мг 1 раз в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира, во время еды.	600 мг 2 раза в сутки в комбинации со 100 мг ритонавира, во время еды

* Мутации, вызывающие резистентность к дарунавиру: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

Для пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы, рекомендуется проведение генотипических анализов.

При невозможности проведения генотипических анализов пациентам, ранее не получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию дарунавир/ритонавир 1 раз в сутки 800 мг/ 100 мг, а пациентам, ранее получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию дарунавир/ритонавир 2 раза в сутки 600 мг/ 100 мг.

Тип пищи не влияет на абсорбцию дарунавира. Ритонавир (100 мг) используется в качестве усилителя фармакокинетики дарунавира.

Дети

Пациенты от 6 до 18 лет, ранее получавшие антиретровирусную терапию. Рекомендуемая доза комбинации дарунавир/ ритонавир для детей от 6 до 18 лет и массой тела не менее 20 кг зависит от массы тела (см. таблицу ниже) и не должна превышать рекомендуемую

дозу для взрослых пациентов (600 мг/100 мг 2 раза в сутки). Дарунавир должен приниматься с ритонавиром 2 раза в сутки во время еды.

Рекомендуемая доза дарунавира и ритонавира для пациентов от 6 до 18 лет, ранее получавших антиретровирусную терапию

Масса тела (кг)	Доза
> 20 кг - < 30 кг	375 мг дарунавира с 50 мг ритонавира 2 раза в сутки
≥30 кг - < 40 кг	450 мг дарунавира с 60 мг ритонавира 2 раза в сутки
≥ 40 кг	600 мг дарунавира с 100 мг ритонавира 2 раза в сутки

Пожилые пациенты

Информация по применению у пожилых пациентов ограничена. Поэтому комбинация дарунавир/ритонавир должна применяться с осторожностью у пациентов данной возрастной группы.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с легкой или средней степенью тяжести нарушений функции печени, коррекции дозы не требуется. Применять комбинацию дарунавир/ритонавир у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени противопоказано.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек изменение доз в комбинации дарунавир/ритонавир не требуется.

Пропуск приема комбинации дарунавир/ритонавир

В случае если прием комбинации дарунавир/ритонавир назначен 1 раз в день и опоздание в приеме составило менее 12 часов, то пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей, и возобновить обычный режим дозирования; если опоздание в приеме составило более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, и следующая доза принимается в обычное время.

В случае если прием комбинации дарунавир/ритонавир назначен 2 раза в день и опоздание в приеме составило менее 6 часов, то пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей, и возобновить обычный режим дозирования; если опоздание в приеме составило более 6 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, и следующая доза принимается в обычное время.

Побочное действие

Наиболее частые побочные действия во время клинических исследований и в пострегистрационном периоде были: диарея, сыпь, тошнота, рвота и головная боль. Наиболее частыми серьезными побочными эффектами были: острыя почечная недостаточность, инфаркт миокарда, синдром восстановления иммунитета, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит, лихорадка.

Побочные действия приведены в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Частота побочных эффектов определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных).

Системно-органный класс Категория частоты	Побочные действия
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Нечасто	Герпетическая инфекция.
<i>Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы</i>	
Нечасто	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения
Редко	Эозинофилия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, (лекарственная) гиперчувствительность
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Нечасто	Гипотиреоз, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Часто	Сахарный диабет, липодистрофия (в т.ч. липогипертрофия, липодистрофия, липоатрофия), гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия
Нечасто	Подагра, анорексия, понижение аппетита, снижение массы тела, повышение массы тела, гипергликемия, инсулинорезистентность,

	снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови
<i>Нарушения психики</i>	
Часто	Бессонница.
Нечасто	Депрессия, тревога, дезориентация, нарушения сна, аномальные сновидения, ночные кошмары, снижение либido
Редко	Спутанность сознания, смены настроения, беспокойство
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, головокружение
Нечасто	Заторможенность, парестезия, гипестезия, дисгевзия, нарушения внимания, нарушения памяти, сонливость
Редко	Обморок, судороги, нарушение ритма фаз сна, агевзия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто	Гиперемия конъюнктивы, сухость слизистой оболочки глаз
Редко	Нарушение зрения
<i>Нарушения со стороны органа слуха и равновесия</i>	
Нечасто	Вестибулярное головокружение
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто	Тахикардия, стенокардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, инфаркт миокарда.
Редко	Острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Нечасто	Повышение артериального давления, «приливы»
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	Одышка, кашель, носовое кровотечение,

	першение в горле
Редко	Ринорея
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто	Диарея
Часто	Тошнота, рвота, боли в области живота, повышение активности амилазы в крови, диспепсия, вздутие живота, метеоризм
Нечасто	Панкреатит, гастрит, гастроэзофагальный рефлюкс, афтозный стоматит, позывы к рвоте, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в области живота, запор, повышение активности липазы, отрыжка, нарушение чувствительности в ротовой полости
Редко	Стоматит, рвота с кровью, хейлит, сухость слизистой оболочки губ, налет на языке
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы
Нечасто	Гепатит, цитолитический гепатит, стеатоз печени, гепатомегалия, повышение активности трансаминазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Часто	Сыпь (в том числе макулярная, макулопапулёзная, папулезная, эритематозная и зудящая), зуд
Нечасто	Ангионевротический отек, генерализованная сыпь, аллергический дерматит, крапивница, экзема, эритема, гипергидроз, ночная потливость, алопеция, акне, сухость кожи, пигментация ногтей

Редко	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, дерматит, себорейный дерматит, повреждения кожи, ксеродермия
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	
Нечасто	Миалгия, остеонекроз, мышечные спазмы, мышечная слабость, артралгия, боль в конечностях, остеопороз, повышение активности креатинфосфокиназы в крови
Редко	Скелетно-мышечная скованность, артрит, скованность в суставах
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, почечнокаменная болезнь, повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, никтурия, поллакиурия
	Снижение почечного клиренса креатинина
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	
Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Часто	Астения, усталость
Нечасто	Лихорадка, боль в грудной клетке, периферический отек, недомогание, ощущение жара, раздражительность, боль
Редко	Озноб, плохое самочувствие, ксероз кожи

Описание некоторых побочных действий

Сыпь

В клинических исследованиях в основном наблюдалась сыпь легкой или средней степени. Сыпь чаще всего появлялась в течение первых четырех недель терапии и исчезала при

продолжении приема препарата. При развитии кожных реакций тяжелой степени см. раздел «Особые указания». В ходе клинических исследований у пациентов, ранее получавших терапию, сыпь, независимо от ее причины, более часто возникала при приеме схем лечения, содержащих дарунавир и ралтегравир, чем при приеме дарунавира без ралтегравира или ралтегравира без дарунавира. Сыпь, обусловленная приемом препарата, появлялась со сходной частотой. Возникавшая в клинических исследованиях сыпь была легкой и средней степени и не приводила к прекращению терапии.

Липодистрофия

Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает перераспределение жира (липодистрофию) у пациентов с ВИЧ. Липодистрофия проявлялась в виде потери периферического и лицевого подкожного жира, увеличения внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофии молочных желез и накопления дорсоцervикального жира («бычий горб»).

Нарушения со стороны обмена веществ

Комбинированная антиретровирусная терапия вызывает нарушения обмена веществ, такие как гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и гиперлактатемия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани

Повышение активности креатинфосфокиназы, миалгия, миозит и рабдомиолиз (редко) отмечались при использовании ингибиторов протеазы, особенно в сочетании с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы.

Были отмечены случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, с заболеванием ВИЧ на поздней стадии или длительное время получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Частота возникновения остеонекроза неизвестна.

Синдром восстановления иммунитета

У пациентов с ВИЧ и тяжелой степенью иммунодефицита в момент начала комбинированной антиретровирусной терапии могут возникать воспалительные реакции на бессимптомно протекающие или остаточные инфекции. Также наблюдались аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса). Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.

Кровотечения у больных гемофилией

Наблюдалось увеличение частоты спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, получающих антиретровирусные ингибиторы протеазы.

Пациенты с сопутствующей инфекцией, вызванной вирусом гепатита В и/или С

У пациентов с данными инфекциями чаще обнаруживалось повышение активности печеночных трансаминаз, чем у пациентов без сопутствующих вирусных гепатитов В или С.

Передозировка

Данные об острой передозировке при приеме дарунавира в комбинации с ритонавиром у людей ограничены. Здоровые добровольцы принимали однократно до 3200 мг дарунавира в виде раствора и до 1600 мг в виде таблеток в комбинации с ритонавиром, при этом побочных эффектов не отмечено.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. При передозировке следует проводить общую поддерживающую терапию с мониторированием основных физиологических показателей. При соответствующих показаниях для выведения невсосавшегося препарата необходимо вызвать рвоту. Также можно применять активированный уголь. Дарунавир преимущественно связывается с белками плазмы, поэтому значимое удаление активной субстанции методом диализа маловероятно.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Дарунавир, применяемый в комбинации с ритонавиром, является ингибитором изоферментов CYP3A, CYP2D6 и Р-гликопротеина. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментами CYP3A, CYP2D6 и переносятся Р-гликопротеином, может вызывать повышение концентраций таких препаратов в плазме, что, в свою очередь, может быть причиной усиления или пролонгирования терапевтического эффекта, а также причиной появления побочных эффектов.

Не допускается совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с лекарственными препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от изофермента CYP3A, и повышение системного уровня которых может сопровождаться развитием серьезных и/или угрожающих жизни явлений (узкий терапевтический диапазон).

Общий фармакокинетический усиливающий эффект ритонавира заключался в увеличении системного уровня дарунавира примерно в 14 раз при однократном приеме дарунавира в дозе 600 мг в сочетании с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Таким образом, дарунавир необходимо использовать в сочетании с только низкими дозами ритонавира как фармакокинетического «усилителя».

В клиническом исследовании с использованием смеси лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, отмечалось повышение активности изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 и ингибиование активности изофермента CYP2D6 в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир, что может быть обусловлено присутствием низкой дозы ритонавира.

Совместное применение дарунавира и ритонавира с лекарственными препаратами, метаболизируемыми преимущественно изоферментом CYP2D6 (например, флекаинидом, пропафеноном, метопрололом), может приводить к повышению концентрации этих лекарственных препаратов в плазме, что, в свою очередь, может быть причиной увеличения или продления их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Совместное применение дарунавира и ритонавира с лекарственными препаратами, преимущественно метаболизируемыми изоферментами CYP2C9 (например, варфарином) и CYP2C19 (например, метадоном), может приводить к снижению системного уровня этих лекарственных средств, что, в свою очередь, может быть причиной снижения или сокращения их терапевтического эффекта.

Хотя эффект в отношении изофермента CYP2C8 изучался только *in vitro*, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с лекарственными препаратами, преимущественно метаболизируемыми изоферментом CYP2C8 (например, паклитакселом, росиглитазоном, репаглинидом), может приводить к снижению системного уровня этих лекарственных средств, что, в свою очередь, может быть причиной снижения или сокращения их терапевтического эффекта.

Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию дарунавира/ритонавира

В метаболизме дарунавира и ритонавира участвует изофермент CYP3A. Лекарственные препараты, индуцирующие активность изофермента CYP3A, предположительно усиливают клиренс дарунавира и ритонавира, вызывая снижение концентраций этих препаратов в плазме (например, это касается рифампицина, зверобоя и лопинавира). Совместное применение дарунавира и ритонавира с другими лекарственными препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A, может снижать клиренс дарунавира и ритонавира и повышать их концентрацию в плазме (например, это касается индинавира, системных азолов, в частности, кетоконазола и клотrimазола). Эти взаимодействия описаны ниже в таблице.

Таблица взаимодействий между препаратами

Взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир и антиретровирусными и прочими лекарственными средствами приведены в таблице ниже («Не определено» сокращается как «Н/О»). Направление стрелки для каждого фармакокинетического

параметра основано на 90 % доверительном интервале для среднего геометрического соотношения, которое может находиться в пределах (\leftrightarrow), ниже (\downarrow) или выше (\uparrow) диапазона 80-125 %.

Ряд исследований взаимодействия (обозначенный # в таблице ниже) были проведены с использованием доз дарунавира ниже рекомендуемых или с другим режимом терапии. Эффекты в отношении совместно применяемых лекарственных препаратов могут, таким образом, быть недооценены, вследствие этого может быть показан клинический мониторинг безопасности.

Лекарственный препарат, применяемый совместно с комбинацией дарунавир/ритонавир	Взаимодействие Среднее геометрическое изменение (%)	Рекомендации по совместному применению
Антиретровирусные препараты, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции		
Ингибиторы интегразы		
Долутегравир	AUC долутегравира \downarrow 32% $C_{24\text{ч}}$ долутегравира \downarrow 38% C_{\max} долутегравира \downarrow 11% Дарунавир \leftrightarrow * * На основании сравнений между исследованиями с использованием исторических данных по фармакокинетике	Комбинацию дарунавир/ритонавир и долутегравир можно использовать без коррекции дозы.
Элвитетравир	AUC элвитетравира \leftrightarrow C_{\min} элвитетравира \leftrightarrow C_{\max} элвитетравира \leftrightarrow AUC дарунавира \leftrightarrow C_{\min} дарунавира \downarrow 17% C_{\max} дарунавира \leftrightarrow	При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и элвитетравира доза элвитетравира должна составлять 150 мг 1 раз в сутки. Фармакокинетика и рекомендации по

		<p>дозированию для других доз дарунавира или для комбинации элвитетравир/кобицистат не установлены. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир в любой дозе, кроме 600/100 мг 2 раза в сутки, в сочетании с элвитетравиром не рекомендуется.</p> <p>Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и элвитетравира с кобицистатом не рекомендуется.</p>
Ралтегравир	<p>В результате некоторых клинических исследований было предположено, что ралтегравир может вызывать умеренное снижение концентрации дарунавира в плазме.</p>	<p>В настоящее время предполагается, что эффект ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме не является клинически значимым.</p> <p>Комбинацию дарунавир/ритонавир и ралтегравир можно применять без коррекции дозы.</p>
<i>Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Диданозин	<p>AUC диданозина \downarrow 9 %</p> <p>C_{min} диданозина Н/О</p>	Комбинацию дарунавир/ритонавир и

	C_{\max} диданозина $\downarrow 16\%$ AUC дарунавира \leftrightarrow C_{\min} дарунавира \leftrightarrow C_{\max} дарунавира \leftrightarrow	диданозин можно применять без коррекции дозы. Диданозин необходимо принимать натощак, таким образом, его следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема комбинации дарунавир/ритонавир во время приема пищи.
Тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг 1 раз в сутки	AUC тенофовира $\uparrow 22\%$ C_{\min} тенофовира $\uparrow 37\%$ C_{\max} тенофовира $\uparrow 24\%$ # AUC дарунавира $\uparrow 21\%$ # C_{\min} дарунавира $\uparrow 24\%$ # C_{\max} дарунавира $\uparrow 16\%$ (\uparrow концентрации тенофовира вследствие влияния на опосредованный MDR-1 транспорт в почечных канальцах)	При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и тенофовира может быть показан мониторинг функции почек, в особенности у пациентов с системными или почечными заболеваниями, либо при использовании нефротоксичных препаратов.
Абакавир Эмтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не изучалось. На основании путей элиминации прочих НИОТ (зидовудина, ламивудина, ставудина, эмтрицитабина), которые экскретируются преимущественно почками, и абакавира, в метаболизме которого не участвует CYP 450, никаких взаимодействий	Комбинацию дарунавир/ритонавир можно использовать одновременно с этими НИОТ без коррекции дозы.

	между этими лекарственными препаратами и комбинацией дарунавир/ритонавир не предполагается.	
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)</i>		
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки	AUC эфавиренза \uparrow 21 % C_{min} эфавиренза \uparrow 17 % C_{max} эфавиренза \uparrow 15% # AUC дарунавира \downarrow 13% # C_{min} дарунавира \downarrow 31% # C_{max} дарунавира \downarrow 15% (\uparrow концентрации эфавиренза вследствие ингибирования CYP3A) (\downarrow концентрации дарунавира вследствие индукции CYP3A)	При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с эфавирензом может потребоваться клинический мониторинг токсичности в отношении центральной нервной системы, связанный с повышенной концентрацией эфавиренза. Прием эфавиренза в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки может приводить к субоптимальному значению C_{min} дарунавира. Если комбинацию дарунавир/ритонавир требуется принимать в сочетании с эфавирензом, следует использовать режим 600/100 мг 2 раза в сутки..

Этравирин 100 мг 2 раза в сутки	AUC этравирина ↓ 37% C_{min} этравирина ↓ 49% C_{max} этравирина ↓ 32% AUC дарунавира ↑ 15% C_{min} дарунавира ↔ C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию дарунавир/ритонавир с этравирином 200 мг 2 раза в сутки можно использовать без коррекции дозы.
Невирапин 200 мг 2 раза в сутки	AUC невирапина ↑ 27% C_{min} невирапина ↑ 47% C_{max} невирапина ↑ 18% # Дарунавир: Концентрации соответствовали историческим данным (↑концентрации невирапина вследствие ингибиования CYP3A)	Комбинацию дарунавир/ритонавир с невирапином можно использовать без коррекции дозы.
Рилпивирин 150 мг 1 раз в сутки	AUC рилпивирина ↑ 130 % C_{min} рилпивирина ↑ 178 % C_{max} рилпивирина ↑ 79% AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира ↓ 11 % C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию дарунавир/ритонавир с рилпивирином можно использовать без коррекции дозы.

Ингибиторы протеазы ВИЧ без дополнительного применения низких доз ритонавира[¶]

ритонавира[¶]

Атазанавир 300 мг 1 раз в сутки	AUC атазанавира ↔ C_{min} атазанавира ↑ 52 % C_{max} атазанавира ↑ 11 % # AUC дарунавира ↔ # C_{min} дарунавира ↔ # C_{max} дарунавира ↔ Атазанавир: сравнение атазанавира/ритонавира 300/100 мг 1 раз в сутки и атазанавира 300 мг раз в сутки в сочетании с дарунавиром/ритонавиром	Комбинацию дарунавир/ритонавир с атазанавиром можно использовать без коррекции дозы.
---------------------------------	---	--

	<p>400/100 мг 2 раза в сутки.</p> <p>Дарунавир: сравнение дарунавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки с дарунавиром/ритонавиром 400/100 мг 2 раза в сутки в сочетании с атазанавиром 300 мг 1 раз в сутки.</p>	
Индина вир 800 мг 2 раза в сутки	<p>AUC индина вира ↑ 23%</p> <p>C_{min} индина вира ↑ 125%</p> <p># C_{max} индина вира ↔</p> <p># AUC дарунавира ↑ 24 %</p> <p># C_{min} дарунавира ↑ 44 %</p> <p># C_{max} дарунавира ↑ 11 %</p> <p>Индина вир: сравнение индина вира/ритонавира 800/100 мг 2 раза в сутки с индина виром/дарунавиром/рито навиром 800/400/100 мг 2 раза в сутки.</p> <p>Дарунавир: сравнение дарунавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки с дарунавиром/ритонавиром 400/100 мг в сочетании с индина виром 800 мг 2 раза в сутки.</p>	<p>При назначении в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться коррекция дозы индина вира с 800 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки в случае непереносимости.</p>
Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки	<p>#AUC дарунавира ↓ 26%</p> <p># C_{min} дарунавира ↓ 42 %</p> <p># C_{max} дарунавира ↓ 17 %</p> <p>AUC саквинавира ↓ 6%</p> <p>C_{min} саквинавира ↓ 18%</p> <p>C_{max} саквинавира ↓ 6%</p> <p>Саквинавир: сравнение саквинавира/ритонавира</p>	<p>Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять совместно с саквинавиром.</p>

	1000/100 мг 2 раза в сутки и саквинавира/дарунавира/ритонавира 1000/400/100 мг 2 раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки и дарунавира/ритонавира 400/100 мг в сочетании с саквинавиром 1000 мг 2 раза в сутки.	
Ингибиторы протеазы ВИЧ в сочетании с низкими дозами ритонавира[¶]		
Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки	AUC лопинавира ↑ 9% C _{min} лопинавира ↑ 23% C _{max} лопинавира ↓ 2% AUC дарунавира ↓ 38% [†] C _{min} дарунавира ↓ 51% [†] C _{max} дарунавира ↓ 21% [†]	Вследствие снижения концентрации (AUC) дарунавира на 40 % подходящие дозы этой комбинации не установлены. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с комбинированным препаратом, включающим лопинавир/ритонавир, противопоказано.
Лопинавир/ритонавир 533/133,3 мг 2 раза в сутки	AUC лопинавира ↔ C _{min} лопинавира ↑ 13% C _{max} лопинавира ↑ 11% AUC дарунавира ↓ 41% C _{min} дарунавира ↓ 55% C _{max} дарунавира ↓ 21% † на основании не нормализованных по дозе значений	дарунавир/ритонавир с комбинированным препаратом, включающим лопинавир/ритонавир, противопоказано.
Анtagонисты рецепторов CCR5		
Маравирок 150 мг 2 раза в сутки	AUC маравирока ↑ 305 % C _{min} маравирока Н/О C _{max} маравирока ↑ 129 % Концентрации дарунавира и ритонавира согласовывались с историческими данными	При применении в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир доза маравирока должна составлять 150 мг 2 раза в сутки.

<i>Аnestетики</i>		
Алфентанил	Не изучалось. В метаболизме алфентанила участвует изофермент CYP3A, вследствие этого метаболизм алфентанила может ингибироваться дарунавиром, применяемом в сочетании с низкими дозами ритонавира.	При совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться снижение дозы алфентанила, а также мониторинг рисков длительного или отсроченного угнетения дыхания.
<i>Антиангинальные/ антиритмические препараты</i>		
Дизопирамид	Не изучалось. Предполагается, что дарунавир повышает концентрации этих антиаритмических препаратов в плазме крови (за счет ингибирования изофермента CYP3A).	Необходимо соблюдение мер предосторожности, кроме того, рекомендуется мониторинг терапевтической концентрации (при наличии такой возможности) этих антиаритмических препаратов при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир.
Флекаинид		
Мексилетин		
Пропафенон		
Амиодарон		Противопоказано одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир с амиодароном,
Бепридил		
Дронедарон		
Лидокайн (для системного применения)		бепридилом,

Хинидин Ранолазин		дронедароном, лидокаином (при системном введении), хинидином, ранолазином.
Дигоксин 0,4 мг однократно	AUC дигоксина ↑61% C_{min} дигоксина Н/О C_{max} дигоксина ↑29 % (↑ концентрации дигоксина вследствие вероятного ингибирования Р-гликопротеина)	Поскольку дигоксин характеризуется узким терапевтическим диапазоном, в случае назначения дигоксина пациентам, получающим дарунавир/ритонавир, первоначально рекомендуется использовать минимальную возможную дозу дигоксина. Далее следует проводить аккуратную титрацию дозы дигоксина с целью достижения желаемого клинического эффекта на фоне оценки общего клинического состояния пациента.

Антибиотики

Кларитромицин	AUC кларитромицина ↑57% C_{min} кларитромицина ↑174 % C_{max} кларитромицина ↑26 % #AUC дарунавира ↓ 13 % # C_{min} дарунавира ↑1% # C_{max} дарунавира ↓ 17 % Концентрации	Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир
---------------	---	---

	14-OH-кларитромицина не выявлялись при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. (↑концентрации кларитромицина вследствие ингибиования изофермента CYP3A и возможного ингибирования Р-гликопротеина).	
<i>Антикоагулянты</i>		
Апиксабан Дабигатрана этиксилат Ривароксабан	Не изучалось. Одновременный прием комбинации дарунавир/ритонавир может повысить концентрации антикоагулянтов (ингибирование изофермента CYP3A и/или Р-гликопротеина).	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с этими антикоагулянтами не рекомендуется.
Варфарин	Не изучалось. При одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир возможно изменение концентрации варфарина в плазме.	При одновременном применении варфарина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется проводить мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).
<i>Противосудорожные препараты</i>		
Фенобарбитал Фенитоин	Не изучалось. Предполагается, что фенобарбитал и фенитоин могут привести к снижению концентрации дарунавира (за счет индукции изоферментов CYP450).	Применение комбинации дарунавир/ритонавир одновременно с указанными препаратами противопоказано.
Карbamазепин 200 мг 2 раза в сутки	AUC карbamазепина ↑45% C_{min} карbamазепина ↑ 54% C_{max} карbamазепина ↑ 43%	Изменения дозы для комбинации дарунавир/ритонавир не

	AUC дарунавира ↔ C_{\min} дарунавира ↓ 15% C_{\max} дарунавира ↔	требуется. При необходимости одновременного назначения комбинации дарунавир/ритонавир и карbamазепина необходим мониторинг потенциальных связанных с карbamазепином нежелательных явлений. Следует контролировать концентрацию карbamазепина, кроме того, требуется титрация его дозы с целью обеспечения адекватного ответа. На основании полученных результатов при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться снижение дозы карbamазепина на 25%-50%.
<i>Антидепрессанты</i>		
Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки	AUC пароксетина ↓ 39% C_{\min} пароксетина ↓ 37% C_{\max} пароксетина ↓ 36% #AUC дарунавира ↔ # C_{\min} дарунавира ↔ # C_{\max} , дарунавира ↔	В случае совместного применения антидепрессантов с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуемым

Сертралин 50 мг 1 раз в сутки	AUC сертралина ↓49% C _{min} сертралина ↓ 49% C _{max} , сертралина ↓ 44% #AUC дарунавира ↔ # C _{min} дарунавира ↓6% # C _{max} дарунавира ↔	подходом титрация является дозы антидепрессанта на основании клинической оценки ответа на этот препарат. Кроме того, за пациентами, получающими стабильные дозы антидепрессантов, которые начинают терапию комбинацией дарунавир/ритонавир, следует наблюдать на предмет ответа на антидепрессанты.
Амитриптилин	Совместное применение	
Дезипрамин	комбинации дарунавир/ритонавир с	
Имипрамин	этими антидепрессантами может	В случае совместного применения этих антидепрессантов с
Нортриптилин	повысить концентрацию	комбинацией дарунавир/ритонавир
Тразодон	антидепрессантов, (ингибиование CYP2D6 и/или CYP3A).	рекомендуется клинический мониторинг, кроме того, может потребоваться коррекция дозы антидепрессантов.

Противогрибковые препараты

Вориконазол	Не изучалось. Ритонавир может снижать концентрацию вориконазола в плазме (индукиция ферментов CYP450 под действием ритонавира)	Вориконазол не следует применять в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир за исключением случаев,
-------------	--	--

		когда на основании оценки соотношения риска и пользы необходимо применение вориконазола.
Кетоконазол	AUC кетоконазола ↑212 % C _{min} кетоконазола ↑868 % C _{max} кетоконазола ↑111 % #AUC дарунавира ↑42 % # C _{min} дарунавира ↑73 % # C _{max} дарунавира ↑21% (ингибиование изофермента CYP3A)	Необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг. Если требуется совместное применение, то суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг.
Флуконазол Позаконазол	Не изучалось. Дарунавир может повышать концентрацию противогрибковых препаратов в плазме (ингибиование Р-гликопротеина), позаконазол может повышать концентрацию дарунавира (ингибиование изофермента CYP3A)	Необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг.
Итраконазол	Не изучалось. Совместное системное применение итраконазола и дарунавира в сочетании с низкими дозами ритонавира может повышать концентрацию дарунавира в плазме. Одновременно возможно повышение концентрации итраконазола в плазме под действием дарунавира с низкими дозами ритонавира.	Необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг. Если требуется совместное применение, то суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг.

	(ингибиение изофермента CYP3A)	
Клотrimазол	Не изучалось. Совместное системное применение клотrimазола и дарунавира в сочетании с низкими дозами ритонавира может повышать концентрацию дарунавира в плазме. AUC _{24ч} дарунавира ↑33% (на основании популяционной модели фармакокинетики).	Если требуется совместное применение с клотrimазолом, необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг.
<i>Антаподагические препараты</i>		
Колхицин	Совместное применение колхицина и дарунавира с низкими дозами ритонавира может повышать концентрацию колхицина.	Если требуется терапия комбинацией дарунавир/ритонавир, пациентам с нормальной функцией печени или почек рекомендуется снижение дозы колхицина или приостановка приема этого препарата. Пациентам с нарушением функции печени или почек не следует применять колхицин в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир.
<i>Противомалярийные препараты</i>		
Артеметер/ Лумефантрин 80/480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36,	AUC артеметера ↓16% C_{min} артеметера ↔ C_{max} артеметера ↓18 % AUC дигидроартемизина ↓18%	Дарунавир может применяться в сочетании с артеметером/ лумефантрином без

48 и 60 часов	C_{min} дигидроартемизина \leftrightarrow C_{max} дигидроартемизина $\downarrow 18\%$ AUC лумефантрина $\uparrow 175\%$ C_{min} лумефантрина $\uparrow 126\%$ C_{max} лумефантрина $\uparrow 65\%$ AUC дарунавира \leftrightarrow C_{min} дарунавира $\downarrow 13\%$ C_{max} дарунавира \leftrightarrow	коррекции дозы; тем не менее, вследствие повышения концентрации лумефантрина данную комбинацию следует применять с осторожностью.
<i>Противотуберкулезные препараты</i>		
Рифампицин Рифапентин	Не изучалось. Рифапентин и рифампицин являются мощными индукторами изофермента CYP3A, они вызывали выраженное снижение концентраций других ингибиторов протеаз, что может приводить к вирусологической неэффективности и развитию резистентности (индукция ферментов CYP450). В ходе попыток преодолеть снижение концентрации посредством повышения дозы других ингибиторов протеаз в сочетании с низкими дозами ритонавира наблюдалась высокая частота реакций со стороны печени.	Применение рифапентина с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется. Противопоказана комбинированная терапия рифампицином с комбинацией дарунавир/ритонавир.
Рифабутин 150 мг 1 раз в 2 дня	AUC** рифабутина $\uparrow 55\%$ C_{min} ** рифабутина Н/О C_{max} ** рифабутина \leftrightarrow AUC дарунавира $\uparrow 53\%$ C_{min} дарунавира $\uparrow 68\%$ C_{max} дарунавира $\uparrow 39\%$ ** сумма активных производных рифабутина (исходный препарат +	Пациентам, получающим комбинированную терапию, рекомендуется снижение дозы рифабутина на 75 % от обычной дозы 300 мг/сут (например, 150 мг через день), а также более

	<p>25-О-дезацетильный метаболит)</p> <p>В исследовании взаимодействия наблюдалась сравнимые суточные системные уровни рифабутина при приеме в дозе 300 мг 1 раз в сутки в виде монотерапии и 150 мг через день в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) с примерно десятикратным увеличением суточного уровня активного метаболита (25-О-дезацетил рифабутина). Кроме того, AUC суммы активных производных рифабутина (исходного препарата + 25-0-дезацетильного метаболита) повысилось в 1,6 раза, в то время как значение C_{max} оставалось сопоставимым.</p> <p>В настоящее время отсутствуют данные по сравнению со стандартной дозой 150 мг раз в сутки. (Рифабутин является индуктором и субстратом изофермента CYP3A.) При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с рифабутином (150 мг через день) наблюдалось повышение системной концентрации дарунавира.</p>	<p>частый мониторинг по поводу связанных с рифабутином нежелательных явлений. В случае проблем со стороны безопасности необходимо рассмотреть дальнейшее увеличение интервала между приемами рифабутина и/или мониторинг концентрации рифабутина.</p> <p>Необходимо изучить официальные рекомендации по надлежащей терапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.</p> <p>На основании профиля безопасности комбинации дарунавир/ритонавир увеличение дозы ритонавира на фоне терапии рифабутином не требует коррекции дозы комбинации дарунавир/ритонавир.</p> <p>На основании фармакокинетического моделирования снижение дозы на 75 %</p>
--	--	--

		также касается пациентов, получающих рифабутин в дозе, отличающейся от 300 мг/сут.
<i>Противоопухолевые препараты</i>		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкристин	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир будет повышать концентрацию этих противоопухолевых препаратов в плазме (за счет ингибиования изофермента СУР3А).	При совместном применении этих лекарственных препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир возможно повышение их концентрации, таким образом, возможно увеличение нежелательных явлений, обычно наблюдаемых при применении данных лекарственных средств. Необходимо соблюдать осторожность при назначении какого-либо из этих противоопухолевых препаратов в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир.
<i>Антитромбоцитарные препараты</i>		
Тикагрелор	Не изучалось. Совместное применение с комбинацией дарунавир/ритонавир может приводить к существенному повышению концентрации тикагрелора.	Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир с тикагрелором противопоказано.

<i>Антипсихотические препараты/нейролептики</i>		
Кветиапин	Вследствие ингибиования изофермента CYP3A дарунавиром предполагается повышение концентрации антипсихотических препаратов/нейролептиков.	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с кветиапином противопоказано, поскольку возможно увеличение связанной с кветиапином токсичности. Повышение концентраций кветиапина может приводить к коме.
Перфеназин Рисперидон Тиоридазин Пимозид Сертindол	Не изучалось. При совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир предполагается повышение концентрации этих антипсихотических препаратов в плазме (за счет ингибиования изофермента CYP2D6 и/или Р- гликопroteина).	В случае совместного применения этих препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться снижение их дозы. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир с пимозидом или сертindолом противопоказано.
<i>Бета-адреноблокаторы</i>		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не изучалось. Предполагается повышение концентрации этих бета-адреноблокаторов в плазме	При совместном применении дарунавира бета-адреноблокаторами

	при одновременном применении с дарунавиром (за счет ингибиования изофермента CYP2D6).	рекомендуется клинический мониторинг. Следует решить вопрос о снижении дозы бета-адреноблокатора.
--	---	---

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

Амлодипин	Не изучалось. Можно предположить, что комбинация дарунавир/ритонавир может повысить концентрацию блокаторов «медленных» кальциевых каналов в плазме(за счет ингибиования изоферментов CYP3A и/или CYP2D6).	При совместном применении этих препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуется клинический мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
-----------	--	---

Глюкокортикоиды

Флутиказон Будесонид	В клиническом исследовании, в котором ритонавир в дозе 100 мг в капсулах 2 раза в сутки применяли в сочетании с 50 мкг флутиказона пропионата интраназально (4 раза в сутки) в течение 7 дней у здоровых добровольцев наблюдалось существенное повышение концентраций флутиказона пропионата в плазме, в то время как концентрации эндогенного кортизола снижались примерно на 86 % (90 % доверительный интервал 82-89 %). При ингаляционном применении флутиказона могут наблюдаться более выраженные	Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с этими глюкокортикоидами не рекомендуется за исключением случаев, когда потенциальная польза лечения перевешивает риск системных глюкокортикоидных эффектов. Следует решить вопрос о снижении дозы глюкокортикоида с
-------------------------	--	--

	<p>эффекты. У пациентов, получающих ритонавир и флутиказон ингаляционно или перорально отмечались системные глюкокортикоидные эффекты, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников; это может также наблюдаться и при применении других глюкокортикоидов, метаболизируемых с участием изофермента CYP3A, например, будесонида. Эффекты высокой концентрации флутиказона на концентрацию ритонавира в плазме неизвестны.</p>	<p>тщательным мониторингом локальных и системных эффектов, либо о переходе на другой кортикостероид, не являющийся субстратом изофермента CYP3A (например, беклометазон). Более того, в случае отмены глюкокортикоидов может потребоваться постепенное снижение дозы на протяжении более длительного периода</p>
Дексаметазон (системно)	<p>Не изучалось. Дексаметазон может снижать концентрацию дарунавира в плазме (индукция изофермента CYP3A).</p>	<p>Дексаметазон в качестве системного препарата следует применять с осторожностью в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир</p>
Преднизон	<p>Не изучалось. Дарунавир может повышать концентрацию преднизона в плазме (за счет ингибирования изофермента CYP3A).</p>	<p>Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с преднизоном может повысить риск развития системных глюкокортикоидных эффектов, включая синдром Кушинга и супрессию функции</p>

		надпочечников. При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с глюкокортикоидами и рекомендуется клинический мониторинг.
Анtagонисты эндотелиновых рецепторов		
Бозентан	Не изучалось. Совместное применение бозентана с комбинацией дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию бозентана в плазме.	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется мониторинг переносимости бозентана.
Антивирусные препараты прямого действия для терапии гепатита С		
Ингибиторы протеазы NS3-4A		
Телапревир 750 мг каждые 8 часов	AUC телапревира ↓ 35 % C_{min} телапревира ↓ 32 % C_{max} телапревира ↓ 36 % AUC ₁₂ дарунавира ↓ 40 % C_{min} дарунавира ↓ 42 % C_{max} дарунавира ↓ 40 %	Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с телапревиром.
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	AUC боцепревира ↓ 32 % C_{min} боцепревира ↓ 35 % C_{max} боцепревира ↓ 25 % AUC дарунавира ↓ 44 % C_{min} дарунавира ↓ 59 % C_{max} дарунавира ↓ 36 %	Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с боцепревиром.
Симепревир	AUC симепревира ↑ 159 % C_{min} симепревира ↑ 358 % C_{max} симепревира ↑ 79 % AUC дарунавира ↑ 18 %	Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с

	<p>C_{\min} дарунавира \uparrow 31 %</p> <p>C_{\max} дарунавира \leftrightarrow</p> <p>Доза симепревира в этом исследовании взаимодействия составляла 50 мг при совместном присутствии с дарунавиром/ритонавиром и 150 мг в группе монотерапии симепревиром.</p>	симепревиром.
--	--	---------------

Растительные препараты

Зверобой продырявленный <i>(Hyperium perforatum)</i>	<p>Не изучалось. Предполагается, что зверобой продырявленный будет снижать концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме (индукция CYP450).</p>	<p>Комбинацию дарунавир/ритонавир противопоказано применять в сочетании с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (<i>Hyperium perforatum</i>). Если пациент уже получает зверобой продырявленный, необходимо его отметить и, по возможности анализ уровня вирусов. Концентрация дарунавира (а также ритонавира) может повыситься при отмене зверобоя продырявленного. Данный индуцирующий эффект может сохраняться в течение по</p>
---	---	---

		крайней мере 2 недель после отмены зверобоя пропыравленного.
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Ловастатин Симвастатин	Не изучалось. Предполагается значительное повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме при совместном применении с дарунавиром и низкими дозами ритонавира (ингибирование изофермента CYP3A).	Повышение концентрации ловастатина или симвастатина в плазме может вызывать миопатию, в том числе рабдомиолиз. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с ловастатином или симвастатином противопоказано.
Аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки	AUC аторвастатина \uparrow в 3-4 раза C_{min} аторвастатина \uparrow в \approx 5,5-10 раз C_{max} аторвастатина \uparrow в \approx 2 раза	В случае применения аторвастатина с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуемая начальная доза аторвастатина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Возможно постепенное повышение дозы аторвастатина в соответствии с клиническим ответом.
Правастатин 40 мг однократно	AUC правастатина \uparrow 81 % ^π C_{min} правастатина Н/О C_{max} правастатина \uparrow 63 % ^π в ограниченной субпопуляции	Если требуется совместное применение правастатина с комбинацией

	пациентов наблюдалось увеличение до 5 раз	дарунавир/ритонавир, рекомендуется начинать с минимальной возможной дозы правастатина с титрацией до желаемого клинического эффекта с мониторингом безопасности.
Розувастатин 10 мг 1 раз в сутки	AUC розувастатина \uparrow 48 % ^π C_{max} розувастатина \uparrow 144 % ^π π на основании опубликованных данных	Если требуется совместное применение розувастатина с комбинацией дарунавир/ритонавир, рекомендуется начинать с минимальной возможной дозы розувастатина с титрацией до желаемого клинического эффекта с мониторингом безопасности.
Ловастатин Симвастатин	Не изучалось. Предполагается значительное повышение концентрации ловастатина и симвастатина в плазме при совместном применении с дарунавиром и низкими дозами ритонавира (ингибиование изофермента CYP3A).	Повышение концентрации ловастатина или симвастатина в плазме может вызывать миопатию, в том числе рабдомиолиз. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с ловастатином или симвастатином

		противопоказано.
<i>H₂-гистаминовых рецепторов блокаторы</i>		
Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки	# AUC дарунавира ↔ # C _{min} дарунавира ↔ # C _{max} дарунавира ↔	Комбинацию дарунавир/ритонавир можно применять в сочетании с H ₂ -гистаминовых рецепторов блокаторами без коррекции дозы.
<i>Иммунодепрессанты</i>		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	Не изучалось. Возможно повышение концентрации этих иммунодепрессантов при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир (за счет ингибирования изофермента CYP3A).	В случае совместного применения рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации иммунодепрессантов.
Эверолимус		Совместное применение эверолимуса с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется.
<i>Ингаляционные бета-адреномиметики</i>		
Салметерол	Не изучалось. Совместное применение салметерола и дарунавира с низкими дозами ритонавира может привести к повышению концентрации салметерола в плазме.	Совместное применение салметерола с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется. При одновременном применении возможно повышение риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений,

		связанных с салметеролом, включая удлинение интервала QT, сильное сердцебиение и синусовую тахикардию.
<i>Наркотические анальгетики/ терапия опиоидной зависимости</i>		
Метадон индивидуальные дозы в диапазоне от 55 до 150 мг 1 раз в сутки	AUC R(-) метадона ↓ 16 % C_{min} R(-) метадона ↓ 15 % C_{max} R(-) метадона ↓ 24 %	В начале совместного применения комбинацией дарунавир/ритонавир коррекция дозы метадоном не требуется. Тем не менее, в случае совместного применения на протяжении более длительного периода времени может потребоваться увеличение дозы метадона вследствие индукции его метаболизма под действием ритонавира. Таким образом, рекомендуется клинический мониторинг, поскольку у некоторых пациентов может потребоваться коррекция поддерживающей терапии.
Бупренорфин/	AUC бупренорфина ↓ 11 %	Клиническая значимость

налоксон 8/2 мг – 16/4 мг 1 раз в сутки	C_{min} бупренорфина \leftrightarrow C_{max} бупренорфина $\downarrow 8\%$ AUC норбупренорфина $\uparrow 46\%$ C_{min} норбупренорфина $\uparrow 71\%$ C_{max} норбупренорфина $\uparrow 36\%$ AUC налоксона \leftrightarrow C_{min} налоксона Н/О C_{max} налоксона \leftrightarrow	увеличения параметров фармакокинетики норбупренорфина не установлена. При совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир коррекция дозы бупренорфина может не потребоваться, рекомендуется тщательный клинический мониторинг на предмет симптомов опиатной токсичности.
Эстроген-содержащие пероральные контрацептивные препараты		
Этинилэстрадиол Норэтиндрон 35 мкг/1 мг 1 раз в сутки	AUC этинилэстрадиола $\downarrow 44\%$ C_{min} этинилэстрадиола $\downarrow 62\%$ C_{max} этинилэстрадиола $\downarrow 32\%$ AUC норэтиндрона $\downarrow 14\%$ C_{min} норэтиндрона $\downarrow 30\%$ C_{max} норэтиндрона \leftrightarrow	Если экстрогенсодержащие контрацептивы применяются в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир рекомендуется использование альтернативных средств контрацепции. Требуется наблюдение за пациентками, получающими эстрогены в качестве заместительной гормональной терапии,

		на предмет симптомов эстрогеновой недостаточности.
Ингибиторы фосфодиэстэразы типа 5 (ФДЭ-5)		
Для лечения эректильной дисфункции Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил	В исследовании взаимодействия [#] сопоставимые системные концентрации силденафила наблюдались после однократного приема силденафила в дозе 100 мг в виде монотерапии и в дозе 25 мг в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир.	Не рекомендуется одновременное назначение аванафила и комбинации дарунавир/ритонавир. Другие ингибиторы ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир следует применять с осторожностью. Если показано сопутствующее применение комбинации дарунавир/ритонавир и с силденафилом, варденафилом или тадалафилом, рекомендуется прием силденафила в разовой дозе не выше 25 мг за 48 часов, варденафила в разовой дозе не выше 2,5 мг за 72 часа или тадалафила в разовой дозе не выше 10 мг за 72 часа.
Для лечения легочной артериальной	Не изучалось. Совместное применение силденафила или	Безопасная и эффективная доза

<i>гипертензии</i>	тадалафила в качестве препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии и дарунавира с низкими дозами ритонавира может приводить к повышению концентрации силденафилы или тадалафилы в плазме.	силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии при применении в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир не установлена. Потенциально возможно увеличение связанных с силденафилом нежелательных явлений (включая зрительные расстройства, гипотензию, длительную эрекцию и синкопальное состояние). Таким образом, сопутствующее применение комбинации дарунавир/ритонавир и силденафилы для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано. Совместное применение тадалафилы для лечения легочной артериальной гипертензии с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется.
<i>Ингибиторы протонной помпы</i>		
Омепразол 20 мг раз в	#AUC ↔	Комбинацию

сутки	# C_{\min} дарунавира \leftrightarrow # C_{\max} дарунавира \leftrightarrow	дарунавир/ритонавир можно применять в сочетании с ингибиторами протонной помпы без коррекции дозы.
<i>Седативные/снотворные препараты</i>		
Буспирон	Не изучалось.	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с этими седативными/снотворными средствами рекомендуется
Клоразепат	Седативные/снотворные препараты в значительном объеме	клинический мониторинг, кроме того, следует решить вопрос о снижении дозы этих препаратов. Применение комбинации дарунавир/ритонавир с триазоламом противопоказано.
Диазепам		
Эстазолам	метаболизируются изоферментом CYP3A. Совместное применение с комбинацией дарунавир/ритонавир может вызвать значительное повышение концентрации этих препаратов.	
Флуразепам		
Триазолам		
Золпидем		
Мидазолам	На основании данных по другим ингибиторам изофермента CYP3A предполагается, что при совместном применении мидазолама перорально с дарунавиром в комбинации с низкими дозами ритонавира будет наблюдаться значительное повышение концентраций мидазолама в плазме. При совместном применении мидазолама парентерально с	Применение дарунавира с низкими дозами ритонавира и мидазоламом перорально противопоказано. При применении дарунавира с низкими дозами ритонавира и мидазоламом парентерально

	<p>дарунавиром в комбинации с низкими дозами ритонавира возможно значительное повышение концентрации мидазолама. Данные по совместному применению мидазолама парентерально с другими ингибиторами протеазы указывают на возможность повышения уровня мидазолама в плазме в 3-4 раза.</p>	<p>необходимо соблюдать осторожность. Если мидазолам парентерально будет применяться в сочетании с дарунавиром в комбинации с низкими дозами ритонавира, лечение необходимо начинать в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) или в аналогичных условиях, в которых может быть обеспечен тщательный клинический мониторинг и надлежащая терапия в случае угнетения дыхательного центра и/или длительной седации. Следует решить вопрос о коррекции дозы мидазолама, особенностях в случае применения этого препарата более чем однократно.</p>
--	--	--

¹ Эффективность и безопасность дарунавира с ритонавиром 100 мг и любыми другими ингибиторами ВИЧ (например, (фос)ампренавиром, нелфинавиром и типранавиром) у ВИЧ-инфицированных пациентов не установлена. Согласно текущим рекомендациям по лечению терапия, включающая 2 ингибитора протеазы, как правило, не рекомендуется.

Особые указания

Пациентов необходимо проинформировать о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ-инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ. Пациентам следует разъяснить необходимость соблюдения соответствующих мер предосторожности. Информация о лечении комбинацией дарунавир/ритонавир пациентов в возрасте 65 лет и старше весьма ограничена. Необходима осторожность при лечении дарунавиром пациентов данной возрастной группы, поскольку у них чаще наблюдается дисфункция печени, они чаще страдают сопутствующими заболеваниями, либо получают сопутствующую терапию.

Абсолютная биодоступность после однократного приема дарунавира в дозе 600 мг составляет примерно 37 % и увеличивается примерно до 82 % после приема дарунавира в комбинации со 100 мг ритонавира два раза в сутки. Отмечается 14-кратное увеличение концентрации дарунавира в плазме после приема однократной дозы 600 мг в комбинации с ритонавиром 100 мг 2 раза в сутки. Таким образом, дарунавир необходимо принимать только в комбинации с низкой дозой ритонавира (100 мг) в качестве фармакокинетического усиленителя. Повышение указанной дозы ритонавира не приводит к значимому увеличению концентрации дарунавира в плазме, поэтому дозу ритонавира увеличивать не рекомендуется.

Кожные реакции тяжелой степени

У 0,4% пациентов при приеме дарунавира были зафиксированы кожные реакции тяжелой степени, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или увеличением активности печеночных трансаминаз. Синдром Стивенса-Джонсона и DRESS-синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) регистрировались редко (< 0,1%).

В постмаркетинговом периоде токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулез были зафиксированы очень редко (<0,01%). При возникновении признаков или симптомов кожных реакций тяжелой степени (сыпь тяжелого течения или сыпь, сопровождаемая лихорадкой, общим недомоганием, болями в мышцах или суставах, волдырями, поражениями ротовой полости, конъюнктивитом, гепатитом и/или эозинофилией) прием дарунавира необходимо немедленно прекратить.

Сыпь (всех видов) наблюдалась у 10,3 % пациентов, получающих дарунавир. Сыпь в основном была легкой или средней степени и часто наблюдалась в течение первых четырех недель лечения и уменьшалась при продолжении терапии. В 0,5 % случаев сыпь была причиной отмены комбинации дарунавир/ритонавир.

Сыпь чаще наблюдалась у пациентов, принимающих одновременно ралтегравир и комбинацию дарунавир/ритонавир по сравнению с пациентами, получавшими по

отдельности ралтегравир и комбинацию дарунавир/ритонавир. Сыпь, возникновение которой связывали с приемом препарата, возникала с одинаковой частотой во всех трех группах. Сыпь была легкой или средней степени тяжести и не ограничивала терапию. Сыпь не была причиной отмены терапии.

Дарунавир содержит сульфонамидную группу. У пациентов с аллергией на сульфонамиды дарунавир следует применять с осторожностью. В клинических исследованиях комбинации дарунавир/ритонавир степень и частота возникновения сыпи были одинаковы как у пациентов с аллергией на сульфонамиды в анамнезе, так и без нее.

Пациенты с нарушением функции печени

Так как стабильные фармакокинетические параметры при применении дарунавира у лиц с легкой и средней степенью тяжести нарушений функции печени сравнимы с таковыми у здоровых лиц, коррекции дозы пациентам с легкой и средней степенью тяжести нарушений функции печени не требуется. Тяжелая печеночная недостаточность является противопоказанием к назначению дарунавира.

Гепатотоксичность

При применении комбинации дарунавир/ритонавир наблюдается гепатит, вызванный применением лекарственных препаратов (например, острый гепатит, цитолитический гепатит). Гепатит наблюдался у 0,5 % пациентов, получающих комбинированную терапию дарунавир/ритонавир. У пациентов с нарушениями функции печени, в т.ч. с хроническим активным гепатитом В или С, имеется повышенный риск развития тяжелых побочных эффектов со стороны печени.

Необходимо проводить мониторинг соответствующих лабораторных показателей перед назначением комбинации дарунавир/ритонавир и во время лечения. Следует рассмотреть возможность контроля увеличения активности АСТ и АЛТ у пациентов с хроническим гепатитом, циррозом печени или у пациентов, у которых наблюдалась повышенная активность трансаминаз перед началом терапии и, особенно, в течение первых нескольких месяцев комбинированной терапии дарунавиром/ритонавиром. При выявлении симптомов нарушений функции печени или их прогрессировании (в т.ч. клинически значимое увеличение активности печеночных ферментов и/или таких симптомов, как усталость, анорексия, тошнота, желтуха, моча темного цвета, болезненность при пальпации печени, гепатомегалия) следует рассмотреть возможность прерывания или отмены терапии комбинацией дарунавир/ритонавир.

Пациенты с нарушением функции почек

Почки играют незначительную роль в клиренсе дарунавира, поэтому у пациентов с заболеваниями почек общий клиренс дарунавира практически не уменьшается. Дарунавир

и ритонавир обладают высокой степенью связывания с белками плазмы, поэтому гемодиализ или перitoneальный диализ не играют существенной роли в выведении этих препаратов из организма.

Пациенты с гемофилией

Имеются сообщения об усилении кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз, у пациентов с гемофилией типа А и В, получавших лечение ингибиторами протеазы. Некоторые из этих пациентов получали фактор свертывания VIII. Более чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеазы продолжалось без перерыва или возобновлялось после приостановки на некоторое время. Было высказано предположение о причинной связи между лечением ингибиторами протеазы и усилением кровотечения у пациентов с гемофилией, однако механизм такой связи не установлен. Больных гемофилией, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир, следует проинформировать о возможности усиления кровотечений.

Гипергликемия

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, включая ингибиторы протеазы, описаны впервые выявленные случаи сахарного диабета, гипергликемия или ухудшение течения уже имеющегося сахарного диабета. У некоторых из этих пациентов гипергликемия была тяжелой и в ряде случаев сопровождалась кетоацидозом. У многих пациентов имелись сопутствующие заболевания, некоторые из которых требовали лечения препаратами, способствующими развитию сахарного диабета или гипергликемии.

Липодистрофия

Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать у ВИЧ-инфицированных пациентов перераспределение жировой ткани (липодистрофию). Повышенный риск возникновения липодистрофии связан с такими факторами, как пожилой возраст, а также с длительной терапией антиретровирусными препаратами и сопутствующими ей метаболическими нарушениями. При клинических обследованиях ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные препараты, необходимо обращать внимание на физические признаки перераспределения жира. Рекомендуется определение содержания липидов и глюкозы крови натощак. Нарушения липидного метabolизма необходимо лечить соответствующими препаратами.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии может появляться воспалительный ответ организма на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, который вызывает серьезные клинические осложнения или ухудшение симптомов. Обычно такие

реакции наблюдаются в первые недели или месяцы применения комбинированной антиретровирусной терапии. Возможно развитие цитомегаловирусного ретинита, генерализованных и/или местных микобактериальных инфекций и пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*. Необходимо определять тяжесть любых симптомов воспаления и проводить соответствующую терапию. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Остеонекроз

Отмечались случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепринятыми факторами риска, ВИЧ инфекцией на поздней стадии или находящихся на длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Следует рекомендовать пациентам обратиться к врачу при возникновении боли в суставах, скованности в суставах или затруднении движения.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изоферментов CYP3A и CYP2D6, а также ингибиторами Р-гликопротеина. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и других препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментами CYP3A и/или CYP2D6 или транспортируются Р-гликопротеином, может приводить к повышению концентрации таких препаратов в плазме, вследствие чего могут усиливаться или удлиняться их терапевтические и побочные эффекты.

Дарунавир метаболизируется изоферментами CYP3A. Одновременный прием препаратов, индуцирующих активность изоферментов CYP3A, может увеличить клиренс дарунавира, приводя к снижению концентрации дарунавира в плазме. Одновременный прием дарунавира с ингибиторами изоферментов CYP3A может уменьшить клиренс дарунавира, в результате чего увеличится концентрация дарунавира в плазме.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами

Исследований о влиянии применения комбинации дарунавир/ритонавир на способность к управлению автомобилем и движущимися механизмами не проводилось. Однако при рассмотрении способности пациента к управлению автомобилем и движущимися механизмами, следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов дарунавира.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг, 150 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 60, 100, 120, 240, 360, 480 таблеток в банку полимерную 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 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Условия хранения

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ООО «Профарм», Россия.

664053, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Тел./факс: (3952)550-355/550-325.

Производитель

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия.

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Профарм», 664053, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Тел./факс: (3952)550-355/550-325.

ООО «Фармасинтез-Тюмень», 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2.

Тел. (3452)69-45-10.

Представитель

ООО «Профарм»

Н. Ю. Малых

«___» 2016 г.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-003813- 070317

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Дарунавир

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

75 мг, 150 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « 07 03 17 » 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Форма выпуска</p> <p>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг, 150 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг.</p> <p><u>Первичная упаковка лекарственного препарата.</u> По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.</p> <p>По 60, 100, 120, 240, 360, 480 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеющиеся.</p> <p><u>Вторичная упаковка лекарственного препарата.</u></p> <p>По 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.</p>	<p>Форма выпуска</p> <p>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг, 150 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг.</p> <p><u>Первичная упаковка лекарственного препарата.</u> По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.</p> <p>По 30, 60, 100, 120, 240, 360, 480 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеющиеся.</p> <p><u>Вторичная упаковка лекарственного препарата.</u></p> <p>По 3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.</p>

Изменение № 1 к инструкции по применению
лекарственного препарата для медицинского применения

Старая редакция	Новая редакция
По 1 банке вместе с инструкций по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.	По 1 банке вместе с инструкций по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Представитель
ООО «Профарм»

Наталья

Малых Н.Ю.

«___» 2016 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Дарунавир

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

75 мг, 150 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг

ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « 210518 » г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название препарата: Дарунавир	Торговое наименование: Дарунавир
Международное непатентованное название препарата: дарунавир	Международное наименование препарата: дарунавир
Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг, 150 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг. <u>Первичная упаковка лекарственного препарата.</u> По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30, 60, 100, 120, 240, 360, 480 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеющиеся. <u>Вторичная упаковка лекарственного препарата.</u> По 3, 6 или 10 контурных ячейковых	Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг, 150 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг. <u>Первичная упаковка лекарственного препарата.</u> По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30, 60, 100, 120, 240, 360, 480 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеющиеся. <u>Вторичная упаковка лекарственного препарата.</u>

Изменение № 2 к инструкции по применению
лекарственного препарата для медицинского применения

Старая редакция	Новая редакция
упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. По 1 банке вместе с инструкций по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.	По 3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. По 1 банке вместе с инструкций по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.
Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке	Срок годности 4 года. Не применять по истечении срока годности
Условия отпуска из аптек По рецепту врача	Условия отпуска Отпускают по рецепту
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ООО «Профарм», Россия. 664053, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184. Тел./факс: (3952)550-355/550-325.	Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ООО «Фармасинтез-Тюмень», 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2. Тел. (3452)69-45-10.
Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Профарм», Россия. 664053, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184. Тел./факс: (3952)550-355/550-325. ООО «Фармасинтез-Тюмень», 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2. Тел. (3452)69-45-10.	Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Фармасинтез-Тюмень», 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2. Тел. (3452)69-45-10.

Представитель
ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Малых Н.Ю.



ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Дарунавир
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
75 мг, 150 мг, 300 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг
ООО «Фармасинтез - Тюмень», Россия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения « 090120 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Претензии потребителей направлять по адресу: ООО "Фармасинтез-Тюмень", 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д.2 Тел.: (3452) 69-45-10.	Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей: ООО "Фармасинтез-Тюмень", Россия, 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д.2 тел.: 8-800-100-1550 www.pharmasyntez.com

Представитель
ООО «Фармасинтез-Тюмень»



Н.Ю. Малых
2019 г.