

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Кемерувир

Регистрационный номер: ЛП-002448 от 28.05.2014

Торговое наименование препарата: Кемерувир

Международное непатентованное или группировочное наименование: дарунавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Действующее вещество.

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

Вспомогательные вещества

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Ядро: гипролоза низкозамещенная - 2,5 мг/5 мг/10 мг/13,33 мг/20 мг;

полисорбат 80 - 1,5 мг/3 мг/6 мг/8 мг/12 мг; кросповидон - 6 мг/12 мг/24 мг/32 мг/48 мг; кремния диоксид коллоидный - 1,5 мг/3 мг/6 мг/8 мг/12 мг; PROSOLV® EASYtab SP – 69 мг/138 мг/276 мг/368 мг/552 мг.

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

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

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

Код АТХ: J05AE10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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.

Противовирусная активность in vitro

Дарунавир проявляет активность против лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1, а также против лабораторных штаммов ВИЧ-2 в линиях остроинфицированных Т-лимфоцитов, мононуклеарных клетках периферической крови человека и моноцитах/макрофагах человека, с медианой значения 50% эффективной концентрации (EC₅₀) от 1,2 до 8,5 нмоль/л (0,7-5,0 нг/мл). Дарунавир проявляет противовирусную активность in vitro по отношению к широкому спектру первичных изолятов ВИЧ-1 группы М (А, В, С, D, E, F, G) и группы О с EC₅₀ от <0,1 до 4,3 нмоль/л.

Эти значения EC₅₀ намного ниже диапазона концентраций, вызывающих токсичность в 50% клеток (от 87 до >100 мкмоль/л).

Резистентность

Селекция резистентных к дарунавире вирусов и ВИЧ-1 «дикого типа» in vitro была длительной (более 3 лет). Полученные вирусы не могли расти в присутствии концентраций дарунавира выше 400 нмоль/л. Вирусы, отобранные в этих условиях и демонстрирующие сниженную восприимчивость к дарунавире (в 23-50 раз), содержали 2-4 аминокислотных замены в гене протеазы. Сниженная восприимчивость к дарунавире в возникающих при селекции вирусах в данном эксперименте не может быть объяснена появлением этих мутаций гена протеазы.

По данным клинических исследований у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, вирусологический ответ на дарунавир в комбинации с ритонавиром в низкой дозе снижался, когда в начале исследования присутствовали или в ходе лечения развивались 3 и более мутации, связанных с резистентностью к дарунавире (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V, и L89V).

Кратность повышения EC₅₀ дарунавира по сравнению с исходной (FC) была связана со снижением вирусологического ответа. Были определены верхний и нижний клинические пороги в 10 и 40 раз обладали сниженной восприимчивостью; изоляты с FC >40 были резистентными.

Вирусы, изолированные у пациентов, получавших дарунавир/ритонавир по 600/100 мг 2 раза в сутки, у которых развилась вирусологическая неудача в виде рецидива, и которые были восприимчивы к типранавиру после лечения в подавляющем большинстве случаев. Наиболее низкая частота развития резистентности наблюдалась у пациентов, ранее не получавших лечения средствами антиретровирусной терапии, которые впервые начали получать дарунавир в комбинации с другими препаратами антиретровирусной терапии.

Перекрестная резистентность

Кратность FC дарунавира была менее 10 для 90% из 3309 клинических изолятов, резистентных к ампренавире, атазанавиру, индинавиру, лопинавиру, нелфинавиру, ритонавиру, саквинавиру и/или типранавиру, что указывает, что вирусы, устойчивые к большинству ингибиторов протеазы, остаются восприимчивыми к дарунавире.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства даунавира, применявшегося в комбинации с ритонавиром, изучались у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Концентрации даунавира в плазме были выше у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, чем у здоровых людей. Это различие можно объяснить более высокими концентрациями альфа-1-кислого гликопротеина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, и поэтому большие количества даунавира связываются с альфа-1-кислым гликопротеином плазмы.

Даунавир метаболизируется в основном ферментами СYP3A. Ритонавир ингибирует ферменты СYP3A печени и, тем самым, существенно повышает концентрацию даунавира в плазме.

Всасывание

После приема внутрь даунавир быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Максимальная концентрация даунавира в плазме в присутствии низкой дозы ритонавира достигается через 2,5 - 4,0 ч. Абсолютная биодоступность одной дозы даунавира (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 даунавира в плазме после однократного приема внутрь в дозе 600 мг в комбинации с ритонавиром (100 мг два раза в сутки). При приеме натошак относительная биодоступность даунавира в присутствии низкой дозы ритонавира на 30% ниже, чем при приеме во время еды. Следовательно, таблетки Кемерувир нужно принимать вместе с ритонавиром во время еды. Характер пищи не влияет на концентрации даунавира в плазме.

Распределение

Около 95% даунавира связывается с белками плазмы, преимущественно с альфа-1-кислым гликопротеином. После введения внутривенно объем распределения даунавира в качестве монотерапии составлял $88,1 \pm 59,01$ (средний \pm стандартное отклонение) и возрастал до $131 \pm 49,91$ (средний \pm стандартное отклонение) в присутствии ритонавира (100 мг 2 раза в сутки).

Метаболизм

В экспериментах *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что даунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Даунавир интенсивно метаболизируется в печени системой цитохрома P450, почти исключительно изоферментом СYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ¹⁴C- даунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после однократного приема 400 мг даунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного даунавира. У человека идентифицировано по меньшей мере 3 окислительных метаболита даунавира; активность всех этих метаболитов в отношении дикого типа ВИЧ составляла менее 1/10 от активности самого даунавира.

Выведение

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

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика даунавира в комбинации с ритонавиром при применении 1 раз в сутки изучалась у 12 детей, ранее не получавших лечения препаратами антиретровирусной терапии, в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела не менее 40 кг. При приеме у них комбинации даунавир/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки концентрация даунавира в плазме была сопоставима с таковой у взрослых, принимавших комбинацию даунавир/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки. Таким образом, одна и та же дозировка, применяемая 1 раз в сутки, может быть использована у подростков, ранее получавших лечение, в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 40 кг, без мутаций, связанных с резистентностью к даунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L или M, T74P, L76V, I84V, и L89V), уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме <100000 копий/мл и числом клеток CD4+ ≥ 100 клеток $\times 10^6$ /л и у взрослых.

Пожилые пациенты

Популяционный фармакокинетический анализ у ВИЧ-инфицированных пациентов показал отсутствие значимых различий фармакокинетических параметров даунавира в возрастной группе 18-75 лет (в этот анализ были включены 12 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 65 лет и старше). Тем не менее, данные по применению даунавира у пациентов старше 65 лет ограничены.

Половые различия

Популяционный фармакокинетический анализ выявил несколько более высокие (16,8%) концентрации даунавира у ВИЧ-инфицированных женщин, чем у ВИЧ-инфицированных мужчин. Данное различие не является клинически значимым.

Пациенты с нарушением функции почек

Результаты исследования с использованием ¹⁴C-даунавира в комбинации с ритонавиром показали, что около 7,7 % принятой дозы даунавира экскретировалось с мочой в неизмененном виде. У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетику даунавира не изучали, но популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие значимого изменения фармакокинетических параметров даунавира у ВИЧ-инфицированных пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек (клиренс сывороточного креатинина 30-60 мл/мин, n = 20).

Пациенты с нарушениями функции печени

Даунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с применением нескольких доз даунавира в комбинации с ритонавиром (600/100 мг) два раза в день было показано, что

общая концентрация дарунавир в плазме у пациентов с легким (класс А по шкале Чайлд-Пью, n=8) и умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью, n=8) были сравнимы с таковыми параметрами у здоровых лиц. Тем не менее, концентрации несвязанного дарунавир были примерно на 55% (класс А по шкале Чайлд-Пью) и 100% (класс В по шкале Чайлд-Пью) выше. Клиническая значимость этого повышения неизвестна, и дарунавир следует применять у таких пациентов с осторожностью. Эффект тяжелого нарушения функции печени на фармакокинетику дарунавир не изучался.

Беременность и послеродовой период

При приеме комбинации дарунавир/ ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки или 800/100 мг 1 раз в сутки в составе комбинированной антиретровирусной терапии, концентрации дарунавир и ритонавир в плазме крови были ниже при приеме во время беременности по сравнению с таковыми при приеме в послеродовой период. Однако, фармакокинетические параметры несвязанного (активного) дарунавир были снижены в меньшей степени, так как во время беременности наблюдается увеличение концентрации свободной фракции дарунавир по сравнению с таковой в послеродовом периоде.

Данные фармакокинетики общего дарунавир после приема комбинации дарунавир\ритонавир в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки в рамках схемы антиретровирусной терапии во втором триместре беременности, третьем триместре беременности и в послеродовом периоде			
Фармакокинетика общего дарунавир (среднее ± стандартное отклонение)	Второй триместр беременности (n=16)	Третий триместр беременности (n=14)	Послеродовый период (6-12 недель) (n=15)
C_{max} нг/мл	4988± 1551	5138± 1243	7445± 1674
AUC_{24h} нг*ч/мл	61303± 16232	60439± 14052	94529± 28572
C_{min} нг/мл ^a	1193± 509	1098± 609	1572± 1108

a. n=12 для послеродового периода, n=15 для второго триместра, n=14 для третьего триместра.

У женщин, получавших комбинацию дарунавир/ ритонавир в дозе 800/100 мг 1 раз в сутки в течение 2-го триместра беременности, средние значения C_{max} (максимальная концентрация дарунавир в плазме), AUC_{24h} (площадь под кривой «концентрация-время» в течение 24 ч после приема препарата) и C_{min} (минимальная концентрация дарунавир в плазме) дарунавир, были соответственно, на 34%, 34% и 32% ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовый период. Во время 3-го триместра беременности значения C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} дарунавир были, соответственно, на 31%, 35% и 50% ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовый период.

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 ритонавир и другими антиретровирусными препаратами).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дарунавир или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Одновременный прием дарунавир и ритонавир в низких дозах с препаратами, клиренс которых преимущественно определяется изоферментом цитохрома P450 CYP3A4, и повышение концентрации которых в плазме сопряжено с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных эффектов (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся астемизол, алфузозин, колхицин (у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью), силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), аванафил, терфенадин, мидазолам (перорально), триазолам, цизаприд, пимозид, луразидон, ранолазин, сертинидол, кветиаптин, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), комбинация лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, дронедазон, комбинация grazопревир/элбасвир, хинидин, лидокаин при системном введении, симвастатин, ловастатин, тикагрелор (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При применении дарунавир и ритонавир в низких дозах пациенты не должны одновременно применять препараты, содержащие рифампицин, а также препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, поскольку одновременное применение может привести к понижению концентрации дарунавир в плазме. Это может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.

- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью).
- Детский возраст до 6 лет.

С осторожностью

- У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью);
- У пациентов с аллергией к сульфонидам;
- У пациентов, которые во время беременности и в послеродовой период одновременно принимают препараты, которые могут уменьшать концентрацию дарунавир в плазме крови;
- У пациентов пожилого возраста (от 65 лет и старше).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Полноценных исследований дарунавир у беременных женщин по оценке влияния дарунавир на исход беременности не проводилось. Исследования на животных не выявили у дарунавир токсической активности

или негативного влияния на репродуктивную функцию и фертильность. В исследовании у крыс дарунавир не оказывал влияния на способность к размножению и фертильность.

Для наблюдения за влиянием на плод и организм матери создан Регистр приема антиретровирусных препаратов во время беременности (www.apregistry.com). Данный регистр является добровольным проспективным наблюдательным исследованием с целью сбора и оценки данных о влиянии приема антиретровирусных препаратов на исход беременности. Данные о применении дарунавира в первом триместре беременности достаточны для оценки его влияния на увеличение риска появления врожденных дефектов плода. К настоящему времени показано, что дарунавир не увеличивает риск возникновения врожденных дефектов плода.

Комбинация дарунавир/ритонавир при совместном приеме с базовой терапией оценивалась в клиническом исследовании с участием 34 беременных женщин во время второго и третьего триместров беременности. Фармакокинетические данные показали, что концентрации дарунавира и ритонавира во время беременности были ниже, чем в послеродовом периоде (6-12 недель). Вирусологический ответ сохранялся в обеих группах на протяжении всего исследования. Отсутствовала вертикальная передача вируса от матери к младенцу у 29 пациенток, принимавших антиретровирусную терапию вплоть до родоразрешения. Комбинация дарунавир/ритонавир хорошо переносилась при приеме во время беременности и в послеродовый период. Профиль безопасности в данном исследовании был сопоставим с таковым у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ и принимающих комбинацию дарунавир/ритонавир.

Комбинацию 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. Исследования на крысах показали, что препарат проникает в молоко. 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.

Способ применения и дозы

Внутри. 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 комбинацией дарунавир/ритонавир.

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* (с плазменным уровнем РНК ВИЧ-1 <100 000 копий/мл и количеством CD4 клеток $\geq 100 \times 10^6/\text{л}$)	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 (100мг) используется в качестве усилителя фармакокинетики дарунавира.

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 нарушением функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется, однако необходимо соблюдать осторожность при применении комбинации дарунавир/ритонавир у этих пациентов. Информация по применению комбинированной терапии

дарунавир/ритонавир при тяжелых нарушениях функции печени отсутствует: следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Прием комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) противопоказан.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Беременность и послеродовой период

Не требуется коррекции дозы комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов во время беременности и в послеродовой период. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов, одновременно принимающих препараты, которые могут уменьшать концентрацию дарунавира в плазме крови.

Дети

Пациенты от 6 до 18 лет, ранее получавшие антиретровирусную терапию. Рекомендуемая доза 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 (600/100 мг 2 раза в сутки).

Таблетки Кемерувир должны 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

Пропуск приема комбинации дарунавир/ ритонавир

Если опоздание в приеме комбинации дарунавир/ритонавир, принимаемой 1 раз в сутки, составило менее 12 часов, пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей, и возобновить обычный режим дозирования.

Если опоздание в приеме комбинации дарунавир/ритонавир, принимаемой 1 раз в сутки, составило более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует; следующая доза принимается в обычное время.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными действиями во время клинических исследований и в пострегистрационном периоде были: диарея, тошнота, сыпь, головная боль и рвота. Наиболее частыми серьезными побочными действиями были: острая почечная недостаточность, инфаркт миокарда, синдром восстановления иммунитета, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит и 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 (>1/10 случаев), часто (≥1/100 и <1/10 случаев), нечасто (≥1/1000 и <1/100 случаев), редко (≥1/10000 и <1/1000 случаев) 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 крови 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	Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липодистрофия, липоатрофия), сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия
Нечасто	Подагра, анорексия, понижение аппетита, снижение массы тела, повышение массы тела, гипергликемия, инсулинорезистентность, понижение концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови

<i>Нарушения психики</i>	
Часто	Бессонница
Нечасто	Депрессия, дезориентация, тревога, нарушения сна, патологические сновидения, ночные кошмары, снижение либидо
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, агевзия, нарушение ритма фаз сна
<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	Инфаркт миокарда, стенокардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, тахикардия
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, боль в области живота, повышение активности амилазы в крови, диспепсия, вздутие живота, метеоризм
Нечасто	Панкреатит, гастрит, гастроэзофагеальный 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, макулопапулезная, 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), синдромом 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, ноктурия, поллакиурия
Редко	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 тек, 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 даунавивир и ралтегравир, чем при приеме даунавивира без ралтегравира или ралтегравира без даунавивира. 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 дорсоцервикального 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 коинфекциями 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 дарунавир в комбинации с ритонавиром у людей ограничены. Здоровые добровольцы принимали однократно до 3200 мг дарунавир 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 мониторингом основных физиологических показателей. Для выведения невсосавшегося препарата показано промывание желудка или очистительная клизма. Можно применять активированный уголь. Дарунавир в большой степени связывается с белками плазмы, поэтому он не удаляется в значительных количествах методом диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Все исследования по определению взаимодействия проводились только на взрослых. Дарунавир, применяемый в комбинации с ритонавиром, является ингибитором изоферментов CYP3A, CYP2D6 и P-гликопротеина. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментами CYP3A, CYP2D6 и переносятся P-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 дарунавир примерно в 14 раз при однократном приеме дарунавир 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 цитохромами CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, отмечалось повышение активности CYP2C9 и CYP2C19 и ингибирование активности CYP2D6 в присутствии комбинации дарунавир/ ритонавир, что может быть обусловлено присутствием низкой дозы ритонавира. Совместное применение дарунавир и ритонавира с лекарственными препаратами, метаболизируемыми преимущественно CYP2D6 (например, флекаинидом, пропafenоном, метопрололом), может приводить к повышению концентрации этих лекарственных препаратов в плазме, что способно вызвать увеличение или продление их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Совместное применение дарунавир и ритонавира с лекарственными препаратами, преимущественно метаболизируемыми CYP2C9 (например, варфарином) и CYP2C19 (например, метадоном), может приводить к снижению системного уровня этих лекарственных средств, что способно вызвать снижение или сокращение их терапевтического эффекта.

Хотя эффект в отношении CYP2C8 изучался только *in vitro*, совместное применение комбинации дарунавир/ ритонавир с лекарственными препаратами, преимущественно метаболизируемыми CYP2C8 (например, паклитакселом, росиглитазоном, репаглинидом), может приводить к снижению системного уровня этих лекарственных средств, что способно вызвать уменьшение или сокращение их терапевтического эффекта.

Ритонавир ингибирует транспортные молекулы P-гликопротеина, OATP1B1 и OATP1B3, и его применение с субстратами этих транспортных молекул может привести к повышению концентраций этих препаратов в плазме (например, дабигатрана этексилат, дигоксин, статины и бозентан).

Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию дарунавир/ритонавира

В метаболизме дарунавир и ритонавира участвует изофермент CYP3A. Лекарственные препараты, индуцирующие активность изофермента CYP3A, предположительно усилят клиренс дарунавир и ритонавира, вызывая снижение концентраций этих препаратов в плазме (например, это касается рифампицина, зверобоя и лопинавира). Совместное применение дарунавир и ритонавира с другими лекарственными препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A, может снижать клиренс дарунавир и ритонавира и повышать их концентрацию в плазме (например, это касается индинавира, системных азолов, в частности, кетоконазола и клотримазола). 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 параметра фармакокинетики основано на 90% доверительном интервале для среднего геометрического соотношения, которое может находиться в пределах (↔), ниже (↓) или выше (↑) диапазона 80-125%.

Ряд исследований взаимодействия (обозначенный # в таблице ниже) были проведены с использованием доз дарунавир 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 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ		
Ингибиторы интегразы		
Долутегравир	AUC долутегравира ↓ 22% C _{24ч} долутегравира 38%	Комбинацию

	<p>C_{max} долутегравира ↓ 11 % дарунавир ↔*</p> <p>* На основании сравнений между исследованиями с использованием исторических данных по фармакокинетике</p>	дарунавир /ритонавир и долутегравир можно использовать без коррекции дозы.
Элвитегравир	<p>AUC элвитегравира ↔ C_{min} элвитегравира ↔ C_{max} элвитегравира ↔ AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира 17% C_{max} дарунавира ↔</p>	<p>При совместном применении комбинации дарунавир /ритонавир с низкими дозами ритонавира (600/100 мг 2 раза в сутки) в сочетании с элвитегравиrom доза элвитегравира должна составлять 150 мг 1 раз в сутки.</p> <p>Фармакокинетика и рекомендации по дозированию для других доз дарунавира или для комбинации элвитегравир/кобицистат не установлены. Таким образом, совместное применение комбинации дарунавир /ритонавир в любой дозе, кроме 600/100 мг 2 раза в сутки, в сочетании с элвитегравиrom не рекомендуется. Совместное применение комбинации дарунавир /ритонавир и элвитегравира 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. Комбинацию дарунавир/ ритонавир и ралтегравир можно применять без коррекции дозы.</p>
Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
<p>Диданозин 400 мг 1 раз в сутки</p>	<p>AUC диданозина ↓9% C_{min} диданозина Н/О C_{max} диданозина ↓16% AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира ↔ C_{max} дарунавира ↔</p>	<p>Комбинацию дарунавир /ритонавир и 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 с пищей.</p>
<p>Тенофовир дизопроксил фумарат 300 мг 1 раз в сутки</p>	<p>AUC тенофовира ↑ 22% C_{min} тенофовира ↑ 37% C_{max} тенофовира ↑ 24% AUC дарунавира ↑ 21% C_{min} дарунавира ↑ 24% C_{max} дарунавира ↑16% (↑ концентрации тенофовира вследствие влияния на опосредованный MDR-1 транспорт в почечных канальцах)</p>	<p>При совместном применении комбинации дарунавир /ритонавир с тенофовиром может быть показан мониторинг функции почек, в особенности у пациентов с системными или почечными заболеваниями, либо при использовании нефротоксичных препаратов.</p>
<p>Абакавир Эмтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин</p>	<p>Не изучалось. На основании путей элиминации прочих НИОТ (зидовудина, эмтрицитабина, ставудина, ламивудина), которые экскретируются преимущественно почками, и абакавира, в метаболизме которого не участвует CYP450,</p>	<p>Комбинация дарунавир /ритонавир может применяться с этими НИОТ без коррекции дозы.</p>

	никаких взаимодействий между этими лекарственными препаратами и комбинацией дарунавир/ ритонавир не предполагается.	
Ненуклеозидные/ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки	AUC эфавиренза ↑ 21% C _{min} эфавиренза ↑ 17% C _{max} эфавиренза ↑ 15% AUC дарунавира ↓ 13% C _{min} дарунавира ↓ 31% C _{max} дарунавира ↓ 15% (↑ концентрации эфавиренза вследствие ингибирования СУР3А) (↓ концентрации дарунавира вследствие индукции СУР3А)	При применении комбинации дарунавир /ритонавир в сочетании с эфавирензом может потребоваться клинический мониторинг токсичности в отношении центральной нервной системы, связанный с повышенной концентрацией эфавиренза. Прием препарата 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 эфавиренз потребуются принимать в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир, 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 этравирин 200 мг 2 раза в сутки можно использовать без коррекции дозы.
Невиррапин 200 мг 2 раза в сутки	AUC неврирапина ↑27% C _{min} неврирапина ↑47% C _{max} неврирапина ↑18% # дарунавира: концентрации соответствовали историческим данным (↑ концентрации неврирапина вследствие ингибирования СУР3А)	Комбинацию дарунавир /ритонавир с неврирапином можно использовать без коррекции дозы.
Рилпивирин 150 мг 1 раз в сутки	AUC рилпивирин ↑ 130% C _{min} рилпивирин ↑ 178% C _{max} рилпивирин ↑ 79% AUC дарунавира ↔ C _{min} дарунавира ↓ 11% C _{max} дарунавира ↔	Комбинацию дарунавир /ритонавир с рилпивирин можно использовать без коррекции дозы.
Ингибиторы протеазы ВИЧ без дополнительного применения низких доз 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 400/100 мг 2 раза в сутки. 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.	Комбинацию дарунавир /ритонавир и атазанавир можно использовать без коррекции дозы.
Индинавир 800 мг 2 раза в сутки	AUC индинавира ↑ 23% C _{min} индинавира ↑ 125%	При использовании в сочетании с комбинацией дарунавир

	<p>C_{max} индинавира ↔ AUC дарунавира ↑ 24% C_{min} дарунавира ↑ 44% C_{max} дарунавира ↑ 11% Индинавир: сравнение индинавира/ритонавира 800/100 мг 2 раза в сутки с индинавиром/дарунавиром/ритонавиром 800/400/100 мг 2 раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ритонавира 400/100 мг 2 раза в сутки с дарунавиром/ритонавиром 400/100 мг в сочетании с индинавиром 800 мг 2 раза в сутки.</p>	<p>/ритонавир может потребоваться коррекция дозы индинавира с 800 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки в случае непереносимости.</p>
<p>Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки</p>	<p>AUC дарунавира ↓ 26% C_{min} дарунавир ↓ 42% C_{max} дарунавира ↓ 17% AUC саквинавира ↓ 6% C_{min} саквинавира ↓ 18% C_{max} саквинавира ↓ 6% Саквинавир: сравнение саквинавира/ритонавира 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.</p>	<p>Комбинацию дарунавир /ритонавир не рекомендуется применять с саквинавиром.</p>
<p>Ингибиторы протеазы ВИЧ - в сочетании с низкими дозами ритонавира[£]</p>		
<p>Лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки Лопинавир/ритонавир 533/133,3 мг 2 раза в сутки</p>	<p>AUC лопинавира ↑ 9% C_{min} лопинавира ↑ 23% C_{max} лопинавира ↓ 2% AUC дарунавира ↓ 38%* C_{min} дарунавира ↓ 51%* C_{max} дарунавира ↓ 21%* 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.</p>	<p>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.</p>
<p>АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ CCR5</p>		
<p>Маравирок 150 мг 2 раза в сутки</p>	<p>AUC маравирока ↑ 305% C_{min} маравирока Н/О C_{max} маравирока ↑ 129% Концентрации дарунавира и ритонавира согласовывались с историческими данными</p>	<p>При применении в сочетании с комбинацией дарунавир /ритонавир доза маравирока должна составлять 150 мг 2 раза в сутки.</p>
<p>АНТАГОНИСТЫ α1-АДРЕНорецепторов</p>		
<p>Алфутозин</p>	<p>На основании теоретических соображений, дарунавир должен повышать концентрацию алфутозина в плазме (за счёт ингибирования CYP3A).</p>	<p>Одновременное применение комбинации дарунавир /ритонавир и алфутозина противопоказано.</p>
<p>АНЕСТЕТИКИ</p>		
<p>Алфентанил</p>	<p>Не изучалось. В метаболизме алфентанила участвует изофермент CYP3A, который</p>	<p>При совместном применении с комбинацией дарунавир /ритонавир может потребоваться</p>

	может ингибироваться комбинацией дарунавир /ритонавир	снижение дозы алфентанила, а также мониторинг рисков длительного или отсроченного угнетения дыхания.
АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ / АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир /ритонавир повысит концентрацию этих антиаритмических препаратов в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и/или CYP2D6)	Необходимо соблюдение мер предосторожности, кроме того, рекомендуется мониторинг терапевтической концентрации (при наличии такой возможности) этих антиаритмических препаратов при совместном применении с комбинацией дарунавир /ритонавир.
Амиодарон Бепридил Дронедарон Лидокаин (системно) Хинидин Ранолазин		Противопоказано применение комбинации дарунавир /ритонавир с амиодароном, бепридилом, дронедавроном, лидокаином (системно), хинидином или 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 комбинацию 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 500 мг 2 раза в сутки	AUC кларитромицина ↑ 57% C _{min} кларитромицина ↑ 174% C _{max} кларитромицина ↑ 26% #AUC дарунавир ↓ 13% # дарунавир ↑ 1% # дарунавир ↓ 17% Концентрации 14-ОН-кларитромицина не выявлялись при совместном применении с комбинацией дарунавир/ ритонавир (↑концентрации кларитромицина вследствие ингибирования изофермента CYP3A и возможного ингибирования Р-гликопротеина).	Рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении кларитромицина в сочетании с комбинацией дарунавир /ритонавир. Рекомендованную дозу кларитромицина у пациентов с нарушением функции почек следует выбирать согласно Инструкции по медицинскому применению кларитромицина.
АНТИКОАГУЛЯНТЫ		
Апиксабан Дабигатрана этексилат Ривароксабан	Не изучалось. Совместное применение комбинации дарунавир /ритонавир с антикоагулянтами может повысить их концентрацию, (ингибирование изофермента CYP3A и/или Р-гликопротеина).	Применение комбинации дарунавир /ритонавир с этими антикоагулянтами не рекомендуется.
Варфарин	Не изучалось. При совместном применении с комбинацией дарунавир /ритонавир возможно изменение концентрации варфарина.	При совместном применении варфарина с комбинацией дарунавир /ритонавир рекомендуется мониторинг международного

		нормализованного отношения (МНО).
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фенобарбитал Фенитоин	Не изучалось. Фенобарбитал и фенитоин предположительно вызывают снижение концентраций дарунавир и ритонавира в плазме. (индукция ферментов CYP450)	Комбинацию дарунавир /ритонавир не следует применять в сочетании с этими лекарственными средствами.
Карбамазепин 200 мг 2 раза в сутки	AUC карбамазепина ↑ 45% C _{min} карбамазепина ↑ 54% C _{max} карбамазепина ↑ 43% AUC дарунавир ↔ C _{min} дарунавир ↓ 15% C _{max} дарунавир ↔	Коррекции дозы комбинации дарунавир /ритонавир не рекомендуется. Если потребуются применение комбинации дарунавир /ритонавир с карбамазепином, необходим мониторинг потенциальных связанных с карбамазепином нежелательных явлений. Следует контролировать концентрацию карбамазепина, кроме того, требуется титрация его дозы с целью обеспечения адекватного ответа. На основании полученных результатов дозу карбамазепина в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир может потребоваться снизить на 25%-50%.
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Пароксетин 20 мг 1 раз в сутки	AUC пароксетина ↓ 39% C _{min} пароксетина ↓ 37% C _{max} пароксетина ↓ 36% #AUC дарунавир ↔ #C _{min} дарунавир ↔ #C _{max} дарунавир ↔	В случае совместного применения антидепрессантов с комбинацией дарунавир /ритонавир рекомендуемым подходом является титрация 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.
Сертралин 50 мг 1 раз в сутки	AUC сертралина ↓ 49% C _{min} сертралина ↓ 49% C _{max} сертралина ↓ 44% #AUC дарунавир ↔ #C _{min} дарунавир ↓ 6% #C _{max} дарунавир ↔	
Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	Совместное применение комбинации дарунавир /ритонавир с этими антидепрессантами может повысить концентрацию антидепрессантов, (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).	При совместном применении комбинации дарунавир /ритонавир с этими антидепрессантами рекомендуется клинический мониторинг, кроме того, может потребоваться коррекция дозы этих антидепрессантов.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Вориконазол	Не изучалось. Ритонавир может снижать концентрацию вориконазола в плазме (индукция ферментов CYP450)	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 200 мг 2 раза в сутки	AUC кетоконазола ↑ 212% C _{min} кетоконазола ↑ 868% C _{max} кетоконазола ↑ 111% # AUC дарунавир ↑ 42% # C _{min} дарунавир ↑ 73%	При использовании комбинации дарунавир /ритонавир необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг. Если требуется

	# C _{max} дарунавира ↑21% (ингибирование СУРЗА).	совместное применение, то суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг
Флуконазол Позаконазол	Не изучалось. Комбинация дарунавир /ритонавир может повышать концентрацию противогрибковых препаратов в плазме (ингибирование Р- гликопротеина), позаконазол или флуконазол может повышать концентрацию дарунавира (ингибирование изофермента СУРЗА)	Необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг.
Итраконазол	Не изучалось. Совместное системное применение итраконазола и комбинации дарунавир /ритонавир может повышать концентрацию дарунавира и итраконазола в плазме (ингибирование изофермента СУРЗА)	Необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг. Если требуется совместное применение, то суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг.
Клотримазол	Не изучалось. Совместное системное применение клотримазола и комбинации дарунавир /ритонавир может повышать концентрацию дарунавира и /или клотримазола в плазме. AUC _{24ч} дарунавира ↑33% (на основании популяционной модели фармакокинетики)	Если требуется совместное применение с клотримазолом, необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг.
ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Колхицин	Не изучалось. Совместное применение колхицина и комбинации дарунавир /ритонавир может повышать концентрацию колхицина. (Ингибирование изофермента СУРЗА и/или Р-гликопротеина).	Если требуется терапия комбинацией дарунавир /ритонавир у пациентов с нормальной функцией печени или почек, рекомендуется снижение дозы колхицина или приостановление приема этого препарата. Пациентам с нарушением функции печени или почек противопоказано применять колхицин в сочетании с комбинацией дарунавир /ритонавир.
ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Артеметер/Лумефантрин 80/480 мг, 6 доз через 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов	AUC артеметера ↓ 16% C _{min} артеметера ↔ C _{max} артеметера ↓18% AUC дигидроартемизинина ↓18% C _{min} дигидроартемизинина ↔ C _{max} дигидроартемизинина ↓ 18% AUC лумефантрина ↑ 175% C _{min} лумефантрина ↑ 126% C _{max} лумефантрина ↑ 65% AUC дарунавира ↔ C _{min} дарунавира ↓13% C _{max} дарунавира↔	Комбинация дарунавир /ритонавир может применяться в сочетании с артеметером/лумефантрином без коррекции дозы; тем не менее, вследствие повышения концентрации лумефантрина данную комбинацию следует применять с осторожностью.
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Рифампицин Рифапентин	Не изучалось. Рифапентин и рифампицин являются мощными индукторами изофермента СУРЗА, они вызывали выраженное снижение	Применение рифапентина с комбинацией дарунавир /ритонавир не рекомендуется. Противопоказана комбинированная терапия

	<p>концентраций других ингибиторов протеаз, что может приводить к вирусологической неэффективности и развитию резистентности (индукция ферментов СУР450). 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.</p>	<p>рифампицином с комбинацией дарунавир /ритонавир.</p>
<p>Рифабутин 150 мг 1 раз в 2 дня</p>	<p>AUC** рифабутина ↑ 55% C_{min}** рифабутина ↑ Н/О C_{max}** рифабутина ↔ AUC дарунавир ↑ 53% C_{min} дарунавир ↑ 68% C_{max} дарунавир ↑ 39% **сумма активных производных рифабутина (исходный препарат + 25-О-дезацетильный метаболит). В исследовании взаимодействия наблюдались сравнимые суточные системные концентрации 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-О-дезацетильного метаболита) повысилось в 1,6 раза, в то время как значение C_{max} оставалось сопоставимым. В настоящее время отсутствуют данные по сравнению со стандартной дозой 150 мг раз в сутки. (Рифабутин является индуктором и субстратом изофермента СУР3А.) При совместном применении комбинации дарунавир /ритонавир с рифабутином (150 мг через день) наблюдалось повышение системной концентрации дарунавир</p>	<p>Пациентам, получающим комбинацию дарунавир /ритонавир, рекомендуется снижение дозы рифабутина на 75% от обычной дозы 300 мг/сут (например, 150 мг через день), а также более 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. Необходимо изучить официальные рекомендации по надлежащей терапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. На основании профиля безопасности комбинации дарунавир /ритонавир увеличение дозы ритонавира на фоне терапии рифабутином не требует коррекции дозы комбинации дарунавир /ритонавир. На основании фармакокинетического моделирования это снижение дозы на 75% также касается пациентов, получающих рифабутин в дозе, отличающейся от 300 мг/сут.</p>
<p>ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ</p>		
<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин</p>	<p>Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир /ритонавир будет повышать концентрацию этих противоопухолевых препаратов в плазме (ингибирование изофермента СУР3А).</p>	<p>При совместном применении этих лекарственных препаратов с комбинацией дарунавир /ритонавир возможно повышение их концентрации, таким образом, возможно увеличение нежелательных явлений, обычно наблюдаемых при применении</p>

Эверолимус		данных лекарственных средств. Необходимо соблюдать осторожность при назначении какого-либо из этих противоопухолевых препаратов в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир. Совместное применение эверолимуса с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется.
АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Тикагрелор	Не изучалось. Совместное применение с комбинацией дарунавир /ритонавир может приводить к существенному повышению концентрации тикагрелора.	Совместное применение комбинации дарунавир /ритонавир с тикагрелором противопоказано. Рекомендуется применение других антитромбоцитарных препаратов, на которые не влияет ингибирование или индукция CYP (например, прасугрел).
АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ/НЕЙРОЛЕПТИКИ		
Кветиапин	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир /ритонавир повысит концентрацию этого антипсихотического препарата в плазме (ингибирование изофермента CYP3A).	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	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир /ритонавир повысит концентрацию этих антипсихотических препаратов в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A, CYP2D6 и/или P-гликопротеина)	В случае совместного применения этих препаратов с комбинацией дарунавир /ритонавир может потребоваться снижение их дозы.
Луразидон Пимозид Сертиндол		Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с луразидоном, пимозидом или сертиндолом противопоказано
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир /ритонавир повысит концентрацию этих бета-адреноблокаторов в плазме (ингибирование изофермента CYP2D6)	При совместном применении комбинации дарунавир /ритонавир с бета-адреноблокаторами рекомендуется клинический мониторинг. Следует решить вопрос о снижении дозы бета-адреноблокатора.
БЛОКАТОРЫ «МЕДЛЕННЫХ» КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Не изучалось. Можно предположить, что комбинация дарунавир /ритонавир может повысить концентрацию блокаторов «медленных» кальциевых каналов в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и/или CYP2D6)	При совместном применении этих препаратов с комбинацией дарунавир /ритонавир рекомендуется клинический мониторинг терапевтических и побочных эффектов.
ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Глюкокортикостероиды, метаболизируемые в первую очередь CYP3A (в том числе бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Флутиказон: в клиническом исследовании, в котором ритонавир в дозе 100 мг в капсулах 2 раза в сутки применяли в сочетании с 50 мкг флутиказона пропионата	При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и глюкокортикостероидов, метаболизируемых CYP3A (например, флутиказона пропионата или других

	<p>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 эффекты. У пациентов, получающих ритонавир и флутиказон ингаляционно или интраназально отмечались системные глюкокортикостероидные эффекты, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников; Эффекты высокой концентрации флутиказона на концентрацию ритонавира в плазме неизвестны.</p> <p>Другие глюкокортикостероиды: лекарственные взаимодействия не изучались. Концентрации этих препаратов в плазме могут возрастать при одновременном применении комбинации дарунавир/ ритонавир, приводя к снижению концентрации кортизола в сыворотке.</p>	<p>ингаляционных или назальных глюкокортикостероидов), может возрастать риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников. Применение одновременно с метаболизируемыми СYP3A глюкокортикостероидами не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациента превышает риск. В таких случаях следует наблюдать за пациентами на предмет системных эффектов глюкокортикостероидов. Следует рассмотреть, особенно в случае необходимости длительного применения, альтернативные глюкокортикостероиды, менее зависимые от метаболизма СYP3A, например, беклометазон для назального или ингаляционного применения.</p>
Дексаметазон (системно)	Не изучалось. Дексаметазон может снижать концентрацию дарунавир в плазме (индукция изофермента СYP3A)	Дексаметазон в качестве системного препарата следует применять с осторожностью в сочетании с комбинацией дарунавир /ритонавир.
АНТАГОНИСТЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Бозентан	<p>Не изучалось. Совместное применение бозентана с комбинацией дарунавир /ритонавир может повышать концентрацию бозентана в плазме.</p> <p>Бозентан может снижать концентрацию дарунавир и ритонавира в плазме (индукция СYP3A)</p>	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	<p>AUC теллапревира ↓ 35%</p> <p>C_{min} теллапревира ↓ 32%</p> <p>C_{max} теллапревира ↓ 36%</p> <p>AUC₁₂ дарунавир ↓ 40%</p> <p>C_{min} дарунавир ↓ 42%</p> <p>C_{max} дарунавир ↓ 40%</p>	Комбинацию дарунавир /ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с теллапревиром.
Боцепревир 800 мг 3 раза в сутки	<p>AUC боцепревира ↓ 32%</p> <p>C_{min} боцепревира ↓ 35%</p> <p>C_{max} боцепревира ↓ 25%</p> <p>AUC дарунавир ↓ 44%</p> <p>C_{min} дарунавир ↓ 59%</p> <p>C_{max} дарунавир ↓ 36%</p>	Комбинацию дарунавир /ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с боцепревиром.
Симепревир	<p>AUC симепревира ↑ 159%</p> <p>C_{min} симепревира ↑ 358%</p> <p>C_{max} симепревира ↑ 79%</p>	Комбинацию дарунавир /ритонавир не рекомендуется

	AUC дарунавира ↑ 18% C _{min} дарунавира ↑ 31 % C _{max} дарунавира ↔ Доза симепревира в этом исследовании взаимодействия составляла 50 мг при совместном применении с дарунавиром/ритонавиром и 150 мг в группе монотерапии симепревиrom.	применять в сочетании с симепревиrom.
Гразопревир/элбасвир	Предполагается, что комбинация дарунавир /ритонавир повысит концентрацию гразопревира в плазме (ингибирование изоферментов CYP3A и OATP1B).	Комбинацию дарунавир /ритонавир противопоказано применять в сочетании с комбинацией гразопревир/элбасвир.
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)	Не изучалось. Предполагается, что зверобой продырявленный будет снижать концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме (индукция CYP450).	Комбинацию дарунавир /ритонавир противопоказано применять в сочетании с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum). Если пациент уже получает зверобой продырявленный, необходимо его отменить и, по возможности, провести анализ уровня вирусов. Концентрация дарунавира (а также ритонавира) может повыситься при отмене зверобоя продырявленного. Данный индуцирующий эффект может сохраняться в течение по крайней мере 2 недель после отмены зверобоя продырявленного.
ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ		
Ловастатин Симвастатин	Не изучалось. Предполагается значительное повышение концентраций ловастатина и симвастатина в плазме при совместном применении с комбинацией дарунавир /ритонавир (ингибирование изофермента CYP3A)	Повышение концентрации ловастатина или симвастатина в плазме может вызвать 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 ↑ в 3-4 раза C _{min} аторвастатина ↑ в ≈5,5- 10 раз C _{max} аторвастатина ↑ в ≈ 2 раза #дарунавира	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 ↑ 81% [¶] C _{min} правастатина Н/О C _{max} правастатина ↑ 63% [¶] в ограниченной субпопуляции пациентов наблюдалось увеличение до 5 раз	Если требуется совместное применение правастатина с комбинацией 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 ↑ 48% C _{max} розувастатина ↑ 144% 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.
БЛОКАТОРЫ H₂-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки	#AUC дарунавир ↔ #C _{min} дарунавир ↔ #C _{max} дарунавир ↔	Комбинацию дарунавир /ритонавир можно применять в сочетании с блокаторами H ₂ -гистаминовых рецепторов без коррекции дозы.
ИММУНОСУПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Эверолимус	Не изучалось. Концентрация этих иммунодепрессантов повысится при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир (ингибирование изофермента CYP3A)	В случае совместного применения рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации иммуносупрессантов. Совместное применение эверолимуса с комбинацией дарунавир /ритонавир не рекомендуется.
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ		
Салметерол	Не изучалось. Совместное применение салметерола и дарунавир с низкими дозами ритонавир может привести к повышению концентраций салметерола в плазме.	Совместное применение салметерола с комбинацией дарунавир /ритонавир не рекомендуется. В результате использования этой комбинации возможно повышение риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений, включая удлинение интервала QT, сильное сердцебиение и синусовую тахикардию.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ/ТЕРАПИЯ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ		
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 с комбинацией дарунавир /ритонавир коррекция дозы метадона 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 ритонавир. Таким образом, рекомендуется клинический мониторинг, поскольку у некоторых пациентов может потребоваться коррекция поддерживающей терапии.
Бупренорфин / налоксон 8/2 мг -16/4 мг 1 раз в сутки	AUC бупренорфина ↓ 11% C _{min} бупренорфина ↔ C _{max} бупренорфина ↓8% AUC норбупренорфина ↑ 46% C _{min} норбупренорфина ↑71% C _{max} норбупренорфина ↑36% AUC налоксона ↔ C _{min} налоксона Н/О C _{max} налоксона ↔	Клиническая значимость увеличения параметров фармакокинетики норбупренорфина не установлена. При совместном применении с комбинацией дарунавир /ритонавир коррекция дозы бупренорфина может не потребоваться, тем не менее, рекомендуется тщательный клинический мониторинг на предмет симптомов опиатной токсичности.
ЭСТРОГЕН-СОДЕРЖАЩИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Этинилэстрадиол Норэтиндрон	AUC этинилэстрадиола ↓44% C _{min} этинилэстрадиола ↓62%	Если эстрогенсодержащие контрацептивы применяются в

35 мкг/1 мг 1 раз в сутки	C_{\max} этинилэстрадиола ↓ 32% AUC норэтиндрона ↓ 14% C_{\min} норэтиндрона ↓ 30% C_{\max} норэтиндрона ↔	сочетании с комбинацией дарунавир /ритонавир рекомендуется использование альтернативных или дополнительных средств контрацепции. За пациентками, получающими эстрогены в качестве гормонозаместительной терапии, необходимо наблюдать на предмет симптомов эстрогеновой недостаточности.
<i>ИНГИБИТОРЫ ФОСФОРДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА (ФДЭ-5)</i>		
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.	Применение аванафила в сочетании с комбинацией дарунавир /ритонавир противопоказано. Другие ингибиторы ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции в сочетании с комбинацией дарунавир /ритонавир следует применять с осторожностью. Если показано совместное применение комбинации дарунавир/ ритонавир 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 гипертензии Силденафил Тадалафил	Не изучалось. Совместное применение силденафила или тадалафила в качестве препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии и комбинации дарунавир /ритонавир может приводить к повышению концентрации силденафила или тадалафила в плазме.	Безопасная и эффективная доза 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, совместное применение комбинации дарунавир ритонавир и силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии противопоказано. Совместное применение тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии с комбинацией дарунавир /ритонавир не рекомендуется.
<i>ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ</i>		
Омепразол 20 мг 1 раз в сутки	#AUC дарунавир ↔ # C_{\min} дарунавир ↔ # C_{\max} дарунавир ↔	Комбинацию дарунавир /ритонавир можно применять в сочетании с ингибиторами протонной помпы без коррекции дозы.
<i>СЕДАТИВНЫЕ/СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</i>		
Буспирон Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам Мидазолам (парентерально)	Не изучалось. Седативные/снотворные препараты в значительном объеме метаболизируются изоферментом CYP3A. Совместное применение с комбинацией	При совместном применении комбинации дарунавир /ритонавир с этими седативными/снотворными средствами рекомендуется клинический мониторинг, кроме

Золпидем	<p>дарунавир/ритонавир может вызвать значительное повышение концентрации этих препаратов.</p> <p>При совместном применении мидазолама парентерально с комбинацией дарунавир /ритонавир возможно значительное повышение концентрации этого бензодиазепина.</p> <p>Данные по совместному применению мидазолама парентерально с другими ингибиторами протеазы указывают на возможность повышения концентрации мидазолама в плазме в 3-4 раза.</p>	<p>того, следует решить вопрос о снижении дозы этих препаратов.</p> <p>Если мидазолам парентерально будет применяться в сочетании с комбинацией дарунавир /ритонавир, 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, в особенности в случае применения этого препарата более чем однократно.</p>
Мидазолам (перорально) Триазолам		<p>Применение комбинации дарунавир /ритонавир с триазоламом или мидазоламом перорально противопоказано.</p>

£ - Эффективность и безопасность дарунавир 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, в том числе половым путем. Пациентам следует разъяснить необходимость соблюдения соответствующих мер предосторожности.

На фоне терапии препаратом необходимо проводить регулярную оценку вирусологического ответа. В случае отсутствия или потери вирусологического ответа необходимо провести исследование на наличие резистентности.

Дарунавир преимущественно связывается с альфа-1-кислым гликопротеином плазмы. Степень связывания зависит от концентрации свободного альфа-1-кислого гликопротеина. Таким образом, нельзя исключать влияние препаратов с большим сродством к альфа-1-кислому гликопротеину плазмы на концентрацию свободного дарунавир.

Пациенты, ранее получавшие лечение - прием препарата 1 раз в сутки

Комбинация дарунавир/ритонавир не должна применяться с частотой 1 раз в сутки у пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы и имеющих, по крайней мере, одну мутацию, вызывающую резистентность к дарунавир (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V) или с плазменным уровнем РНК ВИЧ-1 $\geq 100\ 000$ копий/мл и количеством CD4+ клеток $< 100 \times 10^6$ /л.

Применение комбинации дарунавир /ритонавир совместно с оптимизированной базовой терапией (ОБТ), включающей 2 и более препарата класса НИОТ, не изучалось у таких пациентов. Данные о применении у пациентов с ВИЧ-1 других групп, за исключением группы В, ограничены.

Беременность

Препарат Кемерувир следует использовать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза превышает возможный риск. При совместном применении с препаратами, которые могут привести к снижению концентрации дарунавир у беременных женщин, следует соблюдать осторожность.

Пожилые пациенты

Информация о лечении комбинацией дарунавир /ритонавир пациентов в возрасте 65 лет и старше весьма ограничена, необходимо соблюдать осторожность при лечении таких пациентов дарунавиром *, поскольку у них чаще встречается дисфункция печени, и они чаще страдают сопутствующими заболеваниями или принимают комбинированную терапию.

Абсолютная биодоступность после разового приема 600 мг дарунавир составила примерно 37% и увеличилась примерно до 82% после приема дарунавир в комбинации со 100 мг ритонавир два раза в сутки. Суммарный эффект улучшения фармакокинетики дарунавир ритонавиром выразился примерно в 14-кратном увеличении концентрации дарунавир в плазме после приема одной дозы этого препарата (600 мг) в комбинации со 100 мг ритонавир два раза в сутки. Таким образом, дарунавир необходимо принимать только в комбинации с низкой дозой ритонавир в качестве фармакокинетического усилителя.

Повышение указанной дозы ритонавир не приводит к значимому увеличению концентрации дарунавир в плазме, и поэтому дозу ритонавир не рекомендуется повышать.

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. DRESS синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) и синдром Стивенса-Джонсона фиксировался редко (< 0,1%). В пострегистрационном периоде сообщалось о развитии токсического эпидермального некролиза и острого генерализованного экзантематозного пустулеза. При возникновении признаков или симптомов кожных реакций тяжелой степени (сыпь тяжелого течения или сыпь, сопровождаемая лихорадкой, общим недомоганием, усталостью, болями в мышцах или суставах, волдырями, поражениями ротовой полости, конъюнктивитом, гепатитом и/или эозинофилией и др.) прием дарунавира * необходимо немедленно прекратить.

Сыпь чаще наблюдалась у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию и принимающих одновременно ралтегравир и комбинацию дарунавир /ритонавир по сравнению с пациентами, получавшими по отдельности ралтегравир или комбинацию дарунавир /ритонавир.

Дарунавир содержит сульфонамидную группу. Применение дарунавира пациентами с аллергией на сульфонамиды должно производиться с осторожностью.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Пациенты с заболеваниями печени

Данные по применению комбинации дарунавир /ритонавир у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Прием комбинации дарунавир /ритонавир противопоказан у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью). Основываясь на данных, что стабильные фармакокинетические параметры при применении дарунавира у пациентов с легким и умеренной степени нарушением функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) сравнимы с параметрами у здоровых лиц, коррекции дозы пациентам с легким и умеренной степени нарушением функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) не требуется, однако следует с осторожностью применять комбинацию дарунавир /ритонавир у этих пациентов.

Гепатотоксичность

При применении комбинации дарунавир /ритонавир возможно развитие гепатита, вызванного 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 комбинированной терапии дарунавир /ритонавир и во время лечения. Следует рассмотреть возможность контроля увеличения активности АСТ/АЛТ у пациентов с хроническим гепатитом, циррозом или у пациентов, у которых наблюдалась повышенная активность трансаминаз перед началом терапии и, особенно, в течение первых нескольких месяцев комбинированной терапии комбинацией дарунавир /ритонавир.

В случае обнаружения нарушений функции печени или ухудшения их тяжести (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 заболеваниями почек

Почки играют незначительную роль в клиренсе дарунавира, и поэтому у пациентов с заболеваниями почек общий клиренс дарунавира практически не уменьшается. Дарунавир и ритонавир обладают высокой степенью связывания с белками плазмы, и поэтому гемодиализ или перитонеальный диализ не играют существенной роли в выведении этих препаратов из организма.

Больные гемофилией

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

Сахарный диабет/гипергликемия

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

Вес и метаболические параметры

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, может наблюдаться увеличение массы тела, а также повышение уровня липидов и глюкозы крови. Такие изменения могут быть частично связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях было доказано, что повышение уровня липидов крови связано с последствиями лечения, однако, не было доказано, что увеличение массы тела как-то связано с проведением антиретровирусной терапии. Для мониторинга уровня липидов и глюкозы крови необходимо следовать соответствующим рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией. Нарушения липидного метаболизма необходимо лечить соответствующими препаратами.

Остеонекроз

Несмотря на многофакторную этиологию (использование глюкокортикостероидных гормонов, употребление алкоголя, тяжелая степень иммуносупрессии, повышенный индекс массы тела), были отмечены случаи остеонекроза, в особенности у пациентов с заболеванием ВИЧ на поздней стадии и/или у пациентов, длительное время получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости незамедлительного посещения врача в случае появления болей в суставах, скованности в суставах или затруднения движений.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии возможно появление воспалительной реакции организма на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что может привести к серьезным клиническим осложнениям или ухудшению симптоматики. Обычно такие реакции наблюдаются в первые недели или месяцы применения комбинированной антиретровирусной терапии. В качестве примеров можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii*. Необходимо определять тяжесть любых симптомов воспаления и проводить соответствующую терапию. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также отмечались при возникновении воспалительного синдрома восстановления иммунной системы. Однако время до начала заболевания может варьироваться, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

Дарунавир метаболизируется изоферментом CYP3A. Одновременный прием препаратов, индуцирующих активность CYP3A, может увеличить клиренс дарунавира, в результате чего уменьшится концентрация дарунавира в плазме. Одновременный прием дарунавира с ингибиторами CYP3A может уменьшить клиренс дарунавира, в результате чего увеличится концентрация дарунавира в плазме.

Одновременное использование комбинации дарунавир/ритонавир с комбинацией лопинавир/ритонавир, рифампицином и растительными препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) противопоказано. Использование эфавиренза совместно с комбинацией дарунавир /ритонавир 800/100 мг один раз в сутки может приводить к достижению недостаточного значения C_{min} дарунавира. Если эфавиренз необходимо использовать совместно с комбинацией дарунавир /ритонавир, то целесообразно применять комбинацию дарунавир /ритонавир 600/100 мг два раза в сутки. У пациентов, получавших терапию колхицином и сильными ингибиторами изофермента CYP3A и P-гликопротеина, отмечались жизнеугрожающие и смертельные лекарственные взаимодействия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния комбинации дарунавир /ритонавир на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако, необходимо принимать во внимание тот факт, что у некоторых пациентов во время лечения, включающего прием комбинации дарунавир /ритонавир, наблюдалось головокружение. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг, 150 мг, 300 мг, 400 мг, 600 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 инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: Россия, 664007,

г. Иркутск, Красногвардейская д.23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: Россия, 664040,

г. Иркутск ул. Р. Люксембург 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