МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004978 - 070818
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дарунавир

Регистрационное удостоверение:

Торговое наименование: Дарунавир

Международное непатентованное наименование (МНН): дарунавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: дарунавир – 300 мг, 400 мг, 600 мг, 800 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, кросповидон, карбоксиметилкрахмал натрия, полисорбат 80, натрия стеарил фумарат

Пленочная оболочка:

Опадрай II 85F48105 (белый) [поливиниловый спирт, макрогол, тальк, титана диоксид]

Опадрай II 85F93377 (оранжевый) [поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (Е110)]

Опадрай II 85F13962 (оранжевый) [поливиниловый спирт, макрогол, титана диоксид, тальк, алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (Е110)]

Опадрай II 85F150004 (темно-красный) [поливиниловый спирт, макрогол, краситель железа оксид красный, тальк, титана диоксид]

Описание

Для дозировки 300 мг: таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Для дозировки 400 мг: таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Для дозировки 600 мг: таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Ядро таблетки белого

или почти белого цвета.

Для дозировки 800 мг: таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство

Код АТХ: J05AE10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Дарунавир является ингибитором димеризации и каталитической активности протеазы вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), сродство к протеазе ВИЧ (K_D) = $4,5 \cdot 10^{-12}$ М. 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 переферической крови человека и моноцитах/макрофагах человека, с медианой значения 50 % эффективной концентрации (EC_{50}) 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 (A, B, C, D, E, F, G) и группы О с EC_{50} от <0,1 до 4,3 нмоль/л.

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

Резистентность

Селекция резистентных к дарунавиру 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 дарунавиру (в 23-50 раз), содержали 2-4 аминокислотных замены в гене протеазы. Сниженная восприимчивость к дарунавиру 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 препарат 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 дарунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, 150V, I54L или M, T74P, L76V, I84V и L89V).

Кратность повышения EC_{50} дарунавира по сравнению с исходной (FC) была связана со снижением вирусологического ответа. Были определены верхний и нижний клинические пороги в 10 и 40 раз. Изоляты с исходной FC ≤10 раз восприимчивы; изоляты с FC > 10 до 40 раз обладали сниженной восприимчивостью; изоляты с FC > 40 были резистентными.

Вирусы, изолированные у пациентов, получавших препарат дарунавир/ритонавир по 600/100 мг 2 раза в сутки, у которых развилась вирусологическая неудача в виде рецидива, и которые были восприимчивы к типранавиру в начале исследования, остались восприимчивыми 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

FC дарунавира была менее 10 для 90 % из 3, 309 клинических изолятов, резистентных к ампренавиру, атазанавиру, индинавиру, лопинавиру, нелфинавиру, ритонавиру, саквинавиру и/или типранавиру, что указывает, что вирусы, устойчивые к большинству ингибиторов протеазы, остаются восприимчивыми к дарунавиру.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства дарунавира, применявшегося в комбинации с ритонавиром, изучали у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Концентрации дарунавира 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, что приводит к увеличению количества дарунавира, связанного с альфа-1-кислым гликопротеином плазмы. Дарунавир метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4. Ритонавир ингибирует изофермент CYP3A4 и тем самым существенно повышает концентрацию дарунавира в плазме.

Всасывание

После приема внутрь дарунавир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация дарунавира в плазме (C_{max}) в присутствии низкой дозы ритонавира достигается через 2,5 – 4,0 ч. Абсолютная биодоступность одной дозы

дарунавира (600 мг) при приеме внутрь составила около 37 % и увеличилась примерно до 82 % в присутствии ритонавира (100 мг два раза в сутки). Общее влияние ритонавира на биодоступность дарунавира состояло примерно в 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после одного приема внутрь 600 мг дарунавира в комбинации с ритонавиром (100 мг два раза в сутки).

При приеме натощак относительная биодоступность дарунавира в присутствии низкой дозы ритонавира была на 30 % ниже, чем при приеме во время еды. Следовательно, препарат Дарунавир надо принимать вместе с ритонавиром во время еды. Характер пищи не влиял 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 метаболизируется преимущественно в печени системой цитохрома P450, почти исключительно изоферментом CYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ^{14}C-дарунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после одного 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 ^{14}C-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.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром была изучена у 74 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 6 до 17 лет, с массой тела не менее 20 кг. Установлено, что у таких детей при применении дозы, подобранной в зависимости от массы тела,

параметры фармакокинетики сравнимы с таковыми у взрослых пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир 600 мг/100 мг 2 раза в сутки.

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром была изучена у 14 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 3 до 6 лет, с массой тела от 15 до 20 кг. Установлено, что у таких детей при применении дозы, подобранной в зависимости от массы тела, параметры фармакокинетики сравнимы с таковыми у взрослых пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир 600 мг/100 мг 2 раза в сутки.

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром при применении 1 раз в сутки изучалась у 12 детей, ранее не получавших лечение препаратами антиретровирусной терапии, в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела не менее 40 кг. При приеме у них комбинации дарунавир/ритонавир 800 мг/100 мг 1 раз в сутки, концентрация дарунавира в плазме была сопоставима с таковой у взрослых, принимавших комбинацию дарунавир/ритонавир 800 мг/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 дарунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V), уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме <100000 копий/мл и числом клеток CD4+ ≥ 100 клеток х 10^6/л и у взрослых.

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром при применении 1 раз в сутки изучалась у 10 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 3 до 6 лет, с массой тела от 14 до 20 кг. При использовании подобранной по массе тела дозировки наблюдалась концентрация дарунавира в плазме, сравнимая с таковой у взрослых, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир 800 мг/100 мг 1 раз в сутки. Кроме того, при моделировании и симуляции фармакокинетики дарунавира у детей от 3 до 18 лет была подтверждена концентрация дарунавира в плазме, наблюдаемая в клинических исследованиях; были так же установлены схемы дозирования комбинации дарунавир/ритонавир 1 раз в сутки на основе массы тела для детей с массой тела не менее 15 кг, которые получали или не получали препараты антиретровирусной терапии, без мутаций, связанных с резистентностью к дарунавиру (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V), с уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме <100000 копий/мл и числом клеток CD4+ ≥ 100 клеток х 10^6/л.

Пожилые пациенты

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).

Половые различия

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.

Пациенты с нарушениями функции почек

Результаты исследования с использованием ^{14}C-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 ВИЧ-инфицированных пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек (клиренс сывороточного креатинина 30-60 мл/мин, n=20).

Пациенты с нарушениями функции печени

Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с применением нескольких доз препарата Дарунавир в комбинации с ритонавиром (600 мг/100 мг) 2 раза в сутки было показано, что стабильные фармакокинетические параметры дарунавира у пациентов с легким (класс А по Чайлд-Пью, n=8) и умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью, n=8) были сравнимы с таковыми параметрами у здоровых лиц. Эффект тяжелого нарушения функции печени на фармакокинетику дарунавира не изучался. Препарат Дарунавир следует применять у таких пациентов с осторожностью.

Беременность

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

У женщин, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир в дозе 600 мг/100 мг 2 раза в сутки в течение 2-го триместра беременности, средние значения C_{max}, AUC_{12h} (площадь под кривой «концентрация-время» за 12 ч после приема препарата) и C_{min} (минимальная

концентрация дарунавира в плазме) дарунавира были, соответственно, на 28 %, 24 % и 17 % ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период. В течение 3-го триместра беременности C_{max}, AUC_{12h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 19 % и 17 % ниже и на 2 % выше по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период.

У женщин, получавших комбинацию дарунавир/ритонавир в дозе 800 мг/100 мг 1 раз в сутки в течение 2-го триместра беременности, средние значения C_{max}, AUC_{12h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 34 %, 34 % и 32 % ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период. В течение 3-го триместра беременности C_{max}, AUC_{12h} и C_{min} дарунавира были, соответственно, на 31 %, 35 % и 50 % ниже по сравнению со значениями данных показателей в послеродовой период.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей, ранее получавших антиретровирусную терапию (в комбинации с низкой дозой ритонавира и другими антиретровирусными средствами).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дарунавиру или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью).
- Пациенты с массой тела менее 40 кг.
- Одновременный прием дарунавира в комбинации с ритонавиром 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), терфенадин, мидазолам (перорально), триазолам, цизаприд, пимозид, ранолазин, сертиндол, кветиапин, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), комбинация лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, дронедарон, хинидин, лидокаин (при системном введении), симвастатин, ловастатин, луразидон, гразопревир/элбасвир, аванафил, тикагрелор (см.

также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

- Одновременный прием с препаратами, содержащими рифампицин, а также с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного, поскольку одновременное их применение может привести к снижению концентрации дарунавира в плазме, а следовательно – к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Полноценных исследований у беременных женщин по оценке влияния дарунавира на исход беременности не проводилось. Исследования на животных не выявили у дарунавира токсической активности или негативного влияния на репродуктивную функцию и фертильность. В исследованиях у крыс дарунавир не оказывал влияния на способность к размножению и фертильность.

Для наблюдения за влиянием на плод и организм матери создан Регистр случаев приёма 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

послеродовым 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 послеродовой период. Профиль безопасности в данном исследовании был сопоставим с таковым у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ и принимающих комбинацию дарунавир/ритонавир.

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. 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 препарат Дарунавир, должны воздерживаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Препарат 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. Пациенты должны быть проинструктированы о приеме препарата Дарунавир с низкой дозой ритонавира во время еды или не позднее 30 минут после завершения приема пищи. Тип пищи не влияет на абсорбцию дарунавира.

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 таких анализов, пациентам, ранее не получавшим ингибиторы протеазы, рекомендуется принимать комбинацию дарунавир/ритонавир 1 раз в день в дозе 800 мг/100 мг, а пациентам, ранее получавшим ингибиторы протеазы – 2 раза в день в дозе 600 мг/100 мг.

Дети

Препарат Дарунавир 300 мг применяется в детской практике. Рекомендуемая доза комбинации дарунавир/ритонавир для детей с массой тела более 40 кг, ранее получавших антиретровирусную терапию, составляет 600 мг дарунавира и 100 мг ритонавира 2 раза в сутки. Нельзя допускать превышения рекомендуемой дозы.

Пожилые пациенты

Информация по применению у пожилых пациентов ограничена, поэтому дарунавир в комбинации с ритонавиром у пациентов данной возрастной группы следует применять с осторожностью.

Пациенты с нарушениями функции печени

Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. При применении препарата Дарунавир у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (классы А и В по Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется, но необходимо соблюдать осторожность. Применение комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) противопоказано.

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.

Пропуск приема комбинации Дарунавир/ритонавир

После начала терапии препаратом Дарунавир пациенты не должны пропускать очередной прием препарата, а также изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом.

Если прием комбинации дарунавир/ритонавир назначен 1 раз в сутки и опоздание в приеме составило менее 12 ч, то пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей и возобновить обычный режим дозирования; если опоздание в приеме составило более 12 ч, то пропущенную дозу принимать не следует; следующую дозу принимают в обычное время.

Если прием комбинации дарунавир/ритонавир назначен 2 раза в сутки и опоздание в приеме составило менее 6 ч, то пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей и возобновить обычный режим дозирования; если опоздание в приеме составило более 6 ч, то пропущенную дозу принимать не следует; следующую дозу принимают 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 распределены по частоте возникновения. В каждой частотной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Побочные эффекты, отмечавшиеся в клинических исследованиях и в ходе пострегистрационного опыта применения дарунавира, приведены в соответствии с классификацией MedDRA: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000) и очень редко (<1/10 000).

Побочные действия, наблюдаемые во время клинических исследований и в пострегистрационном периоде при применении дарунавира в комбинации с ритонавиром

Системно-органный класс **Категория частоты**	**Побочные действия**
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Нечасто	Герпетическая инфекция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения
Редко	Эозинофилия

Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, (лекарственная) гиперчувствительность
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Нечасто	Гипотиреоз, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Часто	Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липодистрофия, липоатрофия), сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия
Нечасто	Подагра, анорексия, снижение аппетита, снижение/повышение массы тела, гипергликемия, инсулинорезистентность, снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови
Нарушения психики	
Часто	Бессонница
Нечасто	Депрессия, дезориентация, тревога, нарушения сна, аномальные сновидения, кошмарные сновидения, снижение либидо
Редко	Спутанность сознания, изменения настроения, беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, головокружение
Нечасто	Заторможенность, парестезия, гипестезия, дисгевзия, нарушения внимания, нарушения памяти, сонливость
Редко	Обморок, судороги, агевзия, нарушение ритма фаз сна
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто	Гиперемия конъюнктивы, сухость слизистой оболочки глаз
Редко	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	
Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Инфаркт миокарда, стенокардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, тахикардия

Редко	Острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	Повышение артериального давления, «приливы»
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	Одышка, кашель, носовое кровотечение, першение в горле
Редко	Ринорея
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
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
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
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 гамма-глутамилтрансферазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
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), синдром Стивенса–Джонсона, мультиформная эритема, дерматит, себорейный дерматит, повреждения кожи, ксеродермия
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Нечасто	Миалгия, остеонекроз, мышечные спазмы, мышечная слабость, артралгия, боль в конечностях, остеопороз, повышение активности креатинфосфокиназы в крови
Редко	Костно-мышечная скованность, артрит, скованность в суставах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, почечнокаменная болезнь, повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, никтурия, поллакиурия
Редко	Снижение почечного клиренса креатинина
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	
Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
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 и средней степени. Сыпь чаще всего проявлялась в течение первых 4-х 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, чаще возникала при применении схем лечения, содержащих дарунавир и ралтегравир, чем при приеме только дарунавира или только ралтегравира. Сыпь, обусловленная приемом препарата, появлялась со сходной частотой. Возникавшая в

клинических исследованиях сыпь была легкой и средней степени тяжести, что не приводило к прекращению терапии.

Липодистрофия. Комбинированная антиретровирусная терапия (АРВТ) вызывает перераспределение жира (липодистрофию) у пациентов с ВИЧ. Липодистрофия проявлялась потерей периферической и лицевой подкожной жировой клетчатки, увеличением внутрибрюшного и висцерального жира, гипертрофией молочных желез и накоплением дорсоцервикального жира («бычий горб»).

Нарушения со стороны обмена веществ. Комбинированная АРВТ 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 ВИЧ-инфекцией на поздней стадии или длительное время получающих комбинированную АРВТ. Частота возникновения остеонекроза неизвестна.

Синдром восстановления иммунитета. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и тяжелой степенью иммунодефицита в начале комбинированной АРВТ 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 развиваться спустя месяцы после начала терапии.

Кровотечения у пациентов с гемофилией. Наблюдалось увеличение частоты спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, получающих антиретровирусные препараты из группы ингибиторов 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 сопутствующего вирусного гепатита В и/или С.

Передозировка

Сведения об острой передозировке при приеме дарунавира в комбинации с ритонавиром у людей ограничены.

Лечение. Специфический антидот неизвестен. При передозировке следует проводить

общую поддерживающую терапию с контролем основных физиологических показателей. При соответствующих показаниях для выведения невсосавшегося препарата необходимо вызвать рвоту, можно применять активированный уголь. Дарунавир преимущественно связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Все исследования по определению взаимодействия проводились только на взрослых. Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изоферментов CYP3A, CYP2D6 и P-гликопротеина. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментами CYP3A и/или CYP2D6, или переносятся P-гликопротеином, может вызывать повышение концентрации таких препаратов в плазме, что, в свою очередь, может быть причиной усиления или продления 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 системной концентрации 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, препарат 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 дарунавира и ритонавира с лекарственными препаратами, метаболизируемыми преимущественно CYP2D6 (например, флекаинидом, пропафеноном, метопрололом), может приводить к повышению концентрации этих лекарственных препаратов в плазме, что способно вызвать усиление или продление их терапевтического эффекта и нежелательных реакций. Совместное применение дарунавира и ритонавира с лекарственными препаратами, преимущественно метаболизируемыми CYP2C9 (например, варфарином) и CYP2C19 (например, метадоном), может приводить к снижению системной концентрации 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 системной концентрации этих лекарственных средств, что способно вызвать уменьшение или сокращение их терапевтического эффекта.

Ритонавир ингибирует транспортные молекулы Р-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 дарунавира/ритонавира

В метаболизме дарунавира и ритонавира участвует изофермент CYP3A. Лекарственные препараты, индуцирующие активность изофермента CYP3A, предположительно усилят клиренс дарунавира и ритонавира, вызывая снижение концентраций этих препаратов в плазме, что может приводить к снижению терапевтического эффекта и развитию резистентности (например, эго 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. Совместное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 не рекомендуется, следует соблюдать осторожность. Такие взаимодействия описаны в таблице ниже (например, индинавир, системные азолы, в частности, кетоконазол и клотримазол).

Таблица взаимодействий между препаратами

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

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 %.

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 % C_{max} долутегравира ↓ 11 % дарунавир ↔* * На основании сравнений между исследованиями с использованием исторических данных по фармакокинетике	Комбинацию дарунавир/ритонавир и долутегравир можно использовать без коррекции дозы.
Элвитегравир	AUC элвитегравира ↔ C_{min} элвитегравира ↔ C_{max} элвитегравира ↔ AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира ↓ 17 % C_{max} дарунавира ↔	При совместном применении препарата Дарунавир с низкими дозами ритонавира (600 мг/100 мг 2 раза в сутки) в сочетании с элвитегравиром доза элвитегравира должна составлять 150 мг 1 раз в сутки. 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 мг/100 мг 2 раза в сутки, в сочетании с элвитегравиром не рекомендуется. Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и элвитегравира с кобицистатом не

		рекомендуется.
Ралтегравир	В результате некоторых клинических исследований было предположено, что ралтегравир может вызывать умеренное снижение концентрации дарунавира в плазме.	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.
Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Диданозин 400 мг 1 раз в сутки	AUC диданозина ↓ 9 % C_{min} диданозина Н/О C_{max} диданозина ↓ 16 % AUC дарунавира ↔ C_{min} дарунавира ↔ C_{max} дарунавира ↔	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.
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 мг 1 раз в сутки	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)	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.
Абакавир Эмтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Не изучалось. На основании различных путей элиминации прочих НИОТ (зидовудина, эмтрицитабина, ставудина, ламивудина), которые экскретируются	Комбинация дарунавир/ритонавир может применяться с этими НИОТ без коррекции дозы.

	преимущественно почками, и абакавира, в метаболизме которого не участвует CYP450, 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 CYP3A) (↓ концентрации дарунавира вследствие индукции CYP3A)	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 эфавиренза в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир в дозе 800 мг/100 мг 1 раз в сутки может приводить к субоптимальному значению C_{min} дарунавира. Если эфавиренз потребуется принимать в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир, следует использовать режим 600 мг/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	Комбинацию дарунавир/ритонавир с невирапином можно использовать без коррекции

	соответствовали историческим данным (↑ концентрации невирапина вследствие ингибирования CYP3A)	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†		
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 мг/100 мг 1 раз в сутки и атазанавира 300 мг раз в сутки в сочетании с дарунавиром/ритонавиром 400 мг/100 мг 2 раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ритонавира 400 мг/100 мг 2 раза в сутки с дарунавиром/ритонавиром 400 мг/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 % C_{max} индинавира ↔ [#]AUC дарунавира ↑ 24 % [#] C_{min} дарунавира ↑ 44 % [#] C_{max} дарунавира ↑ 11 % Индинавир: сравнение индинавира/ритонавира 800 мг/100 мг 2 раза в сутки	При использовании в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться коррекция дозы индинавира с 800 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки в случае непереносимости.

	с индинавиром/дарунавиром/ритонавиром 800 мг/ 400 мг/100 мг 2 раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ритонавира 400 мг/100 мг 2 раза в сутки с дарунавиром/ритонавиром 400 мг/100 мг в сочетании с индинавиром 800 мг 2 раза в сутки.	
Саквинавир 1000 мг 2 раза в сутки	# AUC дарунавира ↓ 26 % # C_{min} дарунавира ↓ 42 % # C_{max} дарунавира ↓ 17 % AUC саквинавира ↓ 6 % C_{min} саквинавира ↓ 18 % C_{max} саквинавира ↓ 6 % Саквинавир: сравнение саквинавира/ритонавира 1000 мг/100 мг 2 раза в сутки и саквинавира/ дарунавира/ритонавира 1000 мг/400 мг/100 мг 2 раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ритонавира 400 мг/100 мг 2 раза в сутки и дарунавира/ритонавира 400 мг/100 мг в сочетании с саквинавиром 1000 мг 2 раза в сутки.	Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять с саквинавиром.
Ингибиторы протеазы ВИЧ - в сочетании с низкими дозами ритонавира†		
Лопинавир/ритонавир 400 мг/100 мг 2 раза в сутки Лопинавир/ритонавир 533 мг/133.3 мг 2 раза в	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 %	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,

сутки	C_{max} дарунавира ↓ 21 % ‡ на основании не нормализованных по дозе значений	противопоказано.
АНТАГОНИСТЫ 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.
АНТАГОНИСТЫ α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ		
Алфузозин	На основании теоретических соображений, препарат Дарунавир должен повышать концентрацию алфузозина в плазме (за счет ингибирования CYP3A).	Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и алфузозина противопоказано.
АНЕСТЕТИКИ		
Алфентанил	Не изучалось. В метаболизме алфентанила участвует изофермент CYP3A, который может ингибироваться комбинацией дарунавир/ритонавир.	При совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир может потребоваться 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, дронедароном, 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 дарунавира ↓ 13 % # C_{min} дарунавира ↑ 1 % # C_{max} дарунавира ↓ 17 % Концентрации 14-ОН-кларитромицина не выявлялись при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир (↑ концентрации кларитро-мицина вследствие ингибирования изофермента CYP3A и возможного	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.

	ингибирования Р-гликопротеина).	
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 вызовут снижение концентраций дарунавира 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 дарунавира ↔ C_{min} дарунавира ↓ 15 % C_{max} дарунавира ↔	Коррекции дозы комбинации дарунавир/ритонавир не рекомендуется. Если потребуется совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир и карбамазепина, 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 дарунавира ↔ [#] C_{min} дарунавира ↔ [#] C_{max} дарунавира ↔	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 дарунавира ↔ [#] C_{min} дарунавира ↓ 6 % [#] C_{max} дарунавира ↔	
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 польза/риск необходимо применение вориконазола.
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки	AUC кетоконазола ↑ 212 % C_{min} кетоконазола ↑ 868 % C_{max} кетоконазола ↑ 111 % [#] AUC дарунавира ↑ 42 % [#] C_{min} дарунавира ↑ 73 % [#] C_{max} дарунавира ↑ 21 % (ингибирование CYP3A)	При использовании комбинации дарунавир/ритонавир необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг. Если требуется 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 CYP3A).	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 CYP3A).	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 %	Если требуется совместное применение с клотримазолом, необходимо соблюдать осторожность, рекомендуется клинический мониторинг.

	(на основании популяционной модели фармакокинетики).	
ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Колхицин	Не изучалось. Совместное применение колхицина и комбинации дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию колхицина. (Ингибирование изофермента CYP3A 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 мг/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 CYP3A, они вызывали выраженное снижение концентраций других ингибиторов протеаз, что может	Применение рифапентина с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется. Противопоказана комбинированная терапия рифампицином с комбинацией

	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, связанных с рифампицином.	дарунавир/ритонавир.
Рифабутин 150 м г 1 раз в 2 дня	AUC** рифабутина ↑ 55 % C_{min}** рифабутина ↑ Н/О C_{max}** рифабутина ↔ AUC дарунавира ↑ 53 % C_{min} дарунавира ↑ 68 % C_{max} дарунавира ↑ 39 % **сумма активных производных рифабутина (исходный препарат + 25-*O*-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 мг/100 мг 2 раза в сутки) с примерно десятикратным увеличением суточного уровня активного метаболита (25-*O*-дезацетилрифабутина). Кроме того, AUC суммы активных производных	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 концентрации дарунавира на фоне терапии рифабутином не требует

	рифабутина (исходного препарата + 25-*O*-дезацетильного метаболита) повысилась 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 CYP3A). При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с рифабутином (150 мг через день) наблюдалось повышение системной концентрации дарунавира.	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.
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкристин Эверолимус	Не изучалось. Предполагается, что комбинация дарунавир/ритонавир будет повышать концентрацию этих противоопухолевых препаратов в плазме (ингибирование изофермента CYP3A).	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. 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 концентрации 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 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	При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и глюкокортикостероидов, метаболизируемых CYP3A (например, флутиказона пропионата или других ингаляционных или назальных глюкокортикостероидов), может возрастать риск развития системных эффектов глюкокортикостероидов, включая синдром Кушинга и супрессию надпочечников. Применение одновременно с метаболизируемыми CYP3A глюкокортикостероидами не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза для

	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. 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.	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 CYP3A, например, беклометазон для интраназального или ингаляционного применения.
Дексаметазон (системно)	Не изучалось. Дексаметазон может снижать концентрацию дарунавира в плазме (индукция изофермента CYP3A).	Дексаметазон в качестве системного препарата следует применять с осторожностью в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир.
АНТАГОНИСТЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Бозентан	Не изучалось. Совместное применение бозентана с комбинацией дарунавир/ритонавир может повышать концентрацию бозентана в плазме. Бозентан может снижать концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме (индукция CYP3A).	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 % 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 симепревиром.	Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с симепревиром.
Элбасвир/гразопревир	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	Комбинацию дарунавир/ритонавир противопоказано применять в сочетании с препаратами,

	концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме (индукция CYP450).	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 симвастатинов 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 %	Если требуется совместное применение правастатина с комбинацией

	¶ в ограниченной субпопуляции 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 ↑ 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 H_2-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ		
Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки	# AUC дарунавира ↔ # C_{min} дарунавира ↔ # C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию дарунавир/ритонавир можно применять в сочетании с блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов без коррекции дозы.
ИММУНОСУПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус	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.
Эверолимус		Совместное применение эверолимуса с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется.
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ		
Салметерол	Не изучалось. Совместное применение салметерола и дарунавира с низкими дозами ритонавира может привести к повышению	Совместное применение салметерола с комбинацией дарунавир/ритонавир не рекомендуется. В результате использования этой

	концентрации салметерола в плазме.	комбинации возможно повышение риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений, связанных с салметеролом, 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. Таким образом, рекомендуется клинический мониторинг, поскольку у некоторых пациентов может потребоваться коррекция поддерживающей терапии.
Бупренорфин/налоксон 8 мг/2 мг – 16 мг/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	AUC этинилэстрадиола ↓	Если эстрогенсодержащие

Норэтиндрон 35 мкг/1 мг 1 раз в сутки	44 % C_{min} этинилэстрадиола ↓ 62 % C_{max} этинилэстрадиола ↓ 32 % AUC норэтиндрона ↓ 14 % C_{min} норэтиндрона ↓ 30 % C_{max} норэтиндрона ↔	контрацептивы применяются в 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.
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА (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.	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	Безопасная и эффективная доза силденафила для лечения легочной артериальной гипертензии

	легочной артериальной гипертензии и комбинации дарунавир/ритонавир может приводить к повышению концентрации силденафила или тадалафила в плазме. (Ингибирование фермента CYP3A).	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.
ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ		
Омепразол 20 м г 1 раз в сутки	# AUC дарунавира ↔ # C_{min} дарунавира ↔ # C_{max} дарунавира ↔	Комбинацию дарунавир/ритонавир можно применять в сочетании с ингибиторами протонной помпы без коррекции дозы.
СЕДАТИВНЫЕ / СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Буспирон Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам Мидазолам (парентерально) Золпидем	Не изучалось. Седативные/снотворные препараты в значительном объеме метаболизируются изоферментом CYP3A. Совместное применение с комбинацией дарунавир/ритонавир может вызвать значительное повышение концентрации этих препаратов.	При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир с этими седативными/снотворными средствами рекомендуется клинический мониторинг, кроме того, следует решить вопрос о снижении дозы этих препаратов.

Мидазолам (перорально) Триазолам	При совместном применении мидазолама парентерально с комбинацией дарунавир/ритонавир возможно значительное повышение концентрации этого бензодиазепина. Данные по совместному применению мидазолама парентерально с другими ингибиторами протеазы указывают на возможность повышения концентрации мидазолама в плазме в 3-4 раза.	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. Применение комбинации дарунавир/ритонавир с триазоламом или мидазоламом перорально противопоказано.

† Эффективность и безопасность препарата 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.

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 дарунавира.

Пожилые пациенты

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

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

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

Таблетки Дарунавир (дозировки 400 мг, 600 мг) содержат желтый краситель «солнечный закат» (Е110) и поэтому могут вызывать аллергические реакции.

Беременность

Препарат Дарунавир 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 дарунавира у беременных женщин, следует соблюдать осторожность.

Кожные реакции тяжелой степени

У 0,4% пациентов при приеме препарата Дарунавир 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 препарата Дарунавир 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 препарата Дарунавир 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. 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 легкой и умеренной степени нарушениями функции печени (класс А и В по Чайлд-Пью) не требуется.

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 том числе 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 том числе 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, поэтому гемодиализ или перитонеальный 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 типов А и В, леченных ингибиторами протеазы. Некоторые из этих пациентов получали 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 причинно-следственной связи между лечением игибиторами 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

Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать у ВИЧ-инфицированных пациентов перераспределение жировой ткани (липодистрофию). 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. В настоящее время нет данных об отдаленных последствиях этого явления, а его механизм во многом не ясен. Высказана гипотеза о связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы, а также между липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. 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. Для мониторинга уровня липидов и глюкозы крови необходимо следовать соответствующим рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ- инфекцией. Нарушения липидного обмена 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-инфицированых 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 jiroveci*. 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 Р-гликопротеина. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и других препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментами CYP3A4, CYP2D6 и переносятся Р-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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время лечения комбинацией дарунавир/ритонавир у некоторых пациентов может наблюдаться головокружение. При появлении головокружения следует воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами.

Форма выпуска

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

По 60 таблеток для дозировок 300 мг, 400 мг и 600 мг, по 30 таблеток для дозировки 800 мг в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена).

Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/ претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Р-Фарм», Россия

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38

E-mail: info@rpharm.ru

Производитель:

АО «Р-Фарм», Россия

150061, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Тел./факс +7 (4852) 40-30-20

Старший специалист отдела регистрации
медицинского департамента АО «Р-Фарм» Ю.Ю. Беркова