МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003578-190416
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Дарунавир-ТЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Дарунавир-ТЛ

Международное непатентованное наименование: дарунавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку

Действующее вещество:	**400,0 мг**	**600,0 мг**
Дарунавира этанолат	433,64 мг	650,46 мг
в пересчете на дарунавир	400,00 мг	600,00 мг
Вспомогательные вещества:		
Целлюлоза микрокристаллическая	310,36 мг	465,54 мг
Кросповидон	40,00 мг	60,00 мг
Кремния диоксид коллоидный	8,00 мг	12,00 мг
Магния стеарат	8,00 мг	12,00 мг
Пленочная оболочка:		
Опадрай II 85F93377 (оранжевый) [поливиниловый спирт – 40,0 %, титана диоксид – 22,5 %, макрогол – 20,2 %, тальк – 14,8 %, алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (Е110) – 2,5 %]	32,00 мг	–
Опадрай II 85F13962 (оранжевый) [поливиниловый спирт – 40,0 %, макрогол – 20,2 %, титана диоксид – 19,5 %, тальк – 14,8 %, алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (Е110) – 5,5 %]	–	48,00 мг

Описание

Для дозировки 400 мг

Таблетки овальные, 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.

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). Дарунавир избирательно ингибирует расщепление полипротеинов Gag-Pol ВИЧ в инфицированных вирусами клетках, предотвращая образование зрелых вирусных частиц.

Дарунавир прочно связывается с протеазой ВИЧ-1 (K_D $4,5 \cdot 10^{-12}$ М). Дарунавир устойчив к мутациям, вызывающим резистентность к ингибиторам протеазы. Дарунавир не ингибирует ни одну из 13 исследованных клеточных протеаз человека.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства дарунавира, применявшегося в комбинации с ритонавиром, изучались у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Концентрации дарунавира в плазме были выше у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, чем у здоровых лиц.

Это различие можно объяснить более высокими концентрациями α_1-кислого гликопротеина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, что приводит к увеличению количества дарунавира, связанного с α_1-кислым гликопротеином плазмы. Дарунавир метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4. Ритонавир ингибирует изофермент CYP3A4 печени и тем самым существенно повышает концентрацию дарунавира в плазме.

Абсорбция

После приема внутрь дарунавир быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация дарунавира в плазме в присутствии низкой дозы ритонавира достигается через 2,5–4,0 ч. Абсолютная биодоступность одной дозы дарунавира (600 мг) при приеме внутрь составила около 37 % и увеличилась примерно до 82 % в присутствии ритонавира (100 мг 2 раза в сутки). Общий фармакокинетический эффект ритонавира состоял в примерно 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме крови

после одного приема внутрь 600 мг последнего в комбинации с ритонавиром (100 мг 2 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, дарунавир следует принимать вместе с ритонавиром во время еды. Характер пищи не влияет на концентрации дарунавира в плазме.

Распределение

Около 95 % дарунавира связывается с белками плазмы, преимущественно с α_1-кислым гликопротеином.

Метаболизм

В экспериментах *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир интенсивно метаболизируется в печени системой цитохрома P450, почти исключительно изоферментом CYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ^{14}C-дарунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после однократного приема 400 мг дарунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного дарунавира. У человека идентифицировано по меньшей мере 3 окислительных метаболита дарунавира, активность которых была в 10 раз меньше, чем активность дарунавира в отношении дикого типа ВИЧ.

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 5,9 л/ч в присутствии низкой дозы ритонавира.

Особые группы пациентов

Дети

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

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у детей в возрасте от 3 до 6 лет и массой от 15 до 20 кг сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки.

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

При популяционном фармакокинетическом анализе выявлены 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 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 дарунавира в комбинации с ритонавиром (600/100 мг 2 раза в день) было показано, что стабильные фармакокинетические параметры дарунавира у пациентов с легким (класс А по классификации Чайлд–Пью) и умеренным (класс В по классификации Чайлд–Пью) нарушением функции печени были сравнимы с таковыми у здоровых лиц. Влияние тяжелого нарушения функции печени на фармакокинетику дарунавира не изучалось.

Показания к применению

- Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов (в комбинации с низкой дозой ритонавира и другими антиретровирусными препаратами).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дарунавиру или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд–Пью).

• Детский возраст до 18 лет (для данной дозировки).

• 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, альфузозин, колхицин (у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью), силденафил, терфенадин, мидазолам (перорально), триазолам, цизаприд, пимозид, ранолазин, сертиндол, кветиапин, эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин, комбинация лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, дронедарон, хинидин, лидокаин при системном введении, симвастатин, ловастатин, тикагрелор (см. также раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

• 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 классификации Чайлд–Пью).

• У пациентов с аллергией на сульфаниламиды.

• У пациентов пожилого возраста.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

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

Не известно, 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, связанных с воздействием на них дарунавира, ВИЧ-инфицированные женщины, получающие

дарунавир, должны воздержаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь. Пациенты должны быть проинструктированы о приеме дарунавира с низкой дозой ритонавира не позднее 30 минут после завершения приема пищи.

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.

После начала терапии препаратом Дарунавир-ТЛ пациенты не должны изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом.

Взрослые пациенты

Пациенты, ранее не получавшие ингибиторы протеазы ВИЧ	**Пациенты, ранее получавшие ингибиторы протеазы ВИЧ**	
	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: VIII, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V.

Для пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы ВИЧ, рекомендуется проведение генотипических анализов. Однако при невозможности проведения таких анализов пациентам, ранее не получавшим ингибиторы протеазы ВИЧ, рекомендуется принимать комбинацию дарунавир/ритонавир 1 раз в день в дозе 800/100 мг, а пациентам, ранее получавшим ингибиторы протеазы, – 2 раза в день в дозе 600/100 мг.

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

Пропуск приема дарунавира в комбинации с ритонавиром

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

Если прием дарунавира в комбинации с ритонавиром назначен 2 раза в сутки и опоздание в приеме составило менее 6 ч, пропущенную дозу следует как можно скорее принять вместе с пищей и возобновить обычный режим дозирования. Если опоздание в приеме составило более 6 ч, пропущенную дозу принимать не следует; следующую дозу принимают в обычное время.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Пациенты с нарушениями функции печени

Дарунавир метаболизируется печеночной системой. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд–Пью) коррекции дозы не требуется, но необходимо соблюдать осторожность. Прием комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд–Пью) противопоказан.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

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 частые (≥1/10), частые (≥1/100, <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100), редкие (≥1/10 000 и <1/1000) и очень редкие (<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, 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 трансаминаз, 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, 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 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 варьировать, 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 ограниченны. Здоровые добровольцы принимали однократно до 3200 мг дарунавира в виде раствора и до 1600 мг в виде таблеток в комбинации с ритонавиром, при этом неблагоприятных эффектов отмечено не было.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные препараты, влияющие на профиль дарунавира в комбинации с ритонавиром

Дарунавир, применяемый в комбинации с ритонавиром, является ингибитором изоферментов CYP3A, CYP2D6 и Р-гликопротеина. Одновременное применение

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

Комбинацию дарунавир/ритонавир противопоказано применять одновременно с препаратами, клиренс которых во многом определяется изоферментом CYP3A4 и повышенные концентрации которых в плазме могут вызывать серьезные и/или угрожающие жизни побочные эффекты (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся *астемизол, альфузозин, колхицин, силденафил, терфенадин, мидазолам* (перорально), *триазолам, цизаприд, пимозид, ранолазин, сертиндол, кветиапин, эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин*, комбинация *лопинавир/ритонавир, амиодарон, бепридил, дронедарон, хинидин, лидокаин* (при системном введении), *симвастатин, ловастатин, тикагрелор*.

Рифампицин является сильным индуктором ферментов CYP450. Комбинацию дарунавир/ритонавир нельзя использовать одновременно с *рифампицином*, поскольку в таких случаях может значимо снижаться концентрация дарунавира в плазме. Следствием этого может быть утрата терапевтического эффекта дарунавира.

Комбинацию дарунавир/ритонавир нельзя применять одновременно с препаратами, содержащими *экстракт зверобоя продырявленного* (Hypericum perforatum), так как это может сопровождаться значимым снижением концентрации дарунавира в плазме, вследствие чего может исчезать терапевтический эффект дарунавира.

Рекомендации по одновременному применению с другими антиретровирусными препаратами

Ингибиторы интегразы ВИЧ

Долутегравир

Комбинация дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) не оказывала клинически значимого эффекта на концентрацию долутегравира в плазме. Сравнение результатов исследований с ретроспективными фармакокинетическими данными показало, что долутегравир не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику дарунавира. При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и долутегравира коррекции дозы не требуется.

Элвитегравир

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и элвитегравира доза элвитегравира должна составлять 150 мг 1 раз в сутки. Фармакокинетические данные и рекомендации по дозированию при применении других доз дарунавира отсутствуют. Поэтому одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир в дозах, отличных от 600/100 мг 2 раза в сутки, и элвитегравира не рекомендуется.

Ралтегравир

На основании результатов ряда клинических исследований предположено, что ралтегравир может вызывать незначительное снижение концентрации дарунавира в плазме крови. В настоящее время влияние ралтегравира на концентрацию дарунавира в плазме крови не представляется клинически значимым. При совместном применении с низкой дозой ритонавира и ралтегравиром коррекции дозы дарунавира не требуется.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

Диданозин

Комбинация дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) одновременно с диданозином может использоваться без коррекции дозы. Диданозин рекомендуется применять натощак, его можно принимать за 1 ч до или через 2 ч после приема комбинации дарунавир/ритонавир, которую принимают во время еды.

Тенофовир

Результаты исследования взаимодействия между тенофовиром (тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг/сут) и комбинацией дарунавир/ритонавир (300/100 мг 2 раза в сутки) показали, что концентрация тенофовира в плазме увеличилась на 22 %. Это изменение не является клинически значимым. При одновременном применении тенофовира и дарунавира почечная экскреция обоих препаратов не изменялась. Тенофовир не оказывал значимого влияния на концентрацию дарунавира в плазме. При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и тенофовира коррекции доз не требуется.

Другие НИОТ

Другие НИОТ (*зидовудин, залцитабин, эмтрицитабин, ставудин, ламивудин и абакавир*) элиминируются преимущественно почками, и поэтому вероятность их взаимодействия с комбинацией дарунавир/ритонавир ничтожно мала.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

Эфавиренз

Было проведено исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (300/100 мг 2 раза в сутки) и эфавирензом (600 мг 1 раз в сутки). В присутствии эфавиренза

наблюдалось снижение концентрации дарунавира в плазме на 13 %. С другой стороны, концентрация эфавиренза в плазме крови при его одновременном использовании с комбинацией дарунавир/ритонавир увеличилась на 21 %. Это взаимодействие не является клинически значимым, поэтому комбинацию дарунавир/ритонавир и эфавиренз можно применять одновременно без коррекции доз препаратов.

Этравирин

При изучении взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и этравирина было обнаружено уменьшение концентрации этравирина на 37 % и не отмечено существенных изменений концентрации дарунавира. Таким образом, комбинацию дарунавир/ритонавир можно назначать одновременно с этравирином в дозе 200 мг 2 раза в сутки без изменения дозы.

Невирапин

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) и невирапином (200 мг 2 раза в сутки) показало, что концентрации дарунавира в плазме не зависели от присутствия невирапина. Вместе с тем при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир концентрация невирапина в плазме крови увеличилась на 27 % (по сравнению с контрольной группой). Это взаимодействие считается клинически незначимым, поэтому комбинацию дарунавир/ритонавир и невирапин можно применять одновременно без изменения их доз.

Рилпивирин

В исследованиях взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (800/100 мг 1 раз в сутки) с рилпивирином (150 мг 1 раз в сутки) не показано клинически значимого влияния на концентрацию дарунавира. Концентрация рилпивирина при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир увеличилась на 130 %. Это взаимодействие считается клинически незначимым, и поэтому комбинацию дарунавир/ритонавир и рилпивирин можно применять одновременно без изменения их доз.

Ингибиторы протеазы (ИП)

Ритонавир

В целом эффект улучшения фармакокинетики дарунавира ритонавиром проявился в том, что концентрации дарунавира в плазме после приема одной дозы дарунавира (600 мг) и 100 мг ритонавира 2 раза в сутки увеличились примерно в 14 раз. Следовательно, препарат Дарунавир-ТЛ необходимо применять в комбинации с низкой дозой ритонавира для увеличения биодоступности дарунавира.

Комбинация лопинавир/ритонавир

Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (1200/100 мг 2 раза в сутки) или 1200 мг дарунавира без ритонавира и комбинацией лопинавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки или 533/133,3 мг 2 раза в сутки) показали, что в присутствии комбинации лопинавир/ритонавир концентрация дарунавира в плазме уменьшилась на 40 %. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир противопоказано.

Саквинавир

Исследование взаимодействия дарунавира (400 мг 2 раза в сутки), саквинавира (1000 мг 2 раза в сутки) и ритонавира (100 мг 2 раза в сутки) показало, что концентрация дарунавира в плазме уменьшалась на 26 % в присутствии саквинавира и ритонавира; с другой стороны, комбинация дарунавир/ритонавир не влияла на концентрацию саквинавира в плазме. Не рекомендуется применять саквинавир одновременно с препаратом Дарунавир-ТЛ независимо от использования небольшой дополнительной дозы ритонавира.

Атазанавир

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) и атазанавиром (300 мг 1 раз в сутки) показало отсутствие значимого изменения концентраций дарунавира и атазанавира в плазме при их одновременном применении. Атазанавир можно использовать одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Индинавир

В исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) и индинавиром (800 мг 2 раза в сутки) концентрация дарунавира в плазме увеличилась на 24 % в присутствии индинавира и ритонавира; в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир концентрация индинавира в плазме повысилась на 23 %. При использовании в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир дозу индинавира у пациентов, которые плохо переносят его, можно снижать с 800 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки.

Другие ИП

До настоящего времени взаимодействие между комбинацией дарунавир/ритонавир и ИП (помимо *лопинавира, саквинавира, атазанавира и индинавира*) не изучалось, поэтому не перечисленные здесь ИП не рекомендуется применять одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Антагонисты рецепторов CCR5

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир *маравирок* следует назначать в дозе 150 мг 2 раза в сутки. В исследовании взаимодействия между комбинацией

дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и маравироком (150 мг 2 раза в сутки) концентрация маравирока увеличивалась на 305 %. Влияния маравирока на концентрацию дарунавира/ритонавира не отмечалось.

Препараты, угнетающие дыхание

При совместном применении комбинации дарунавир/ритонавир и препаратов, угнетающих дыхание, необходимо наблюдать за пациентом из-за риска длительной задержки или остановки дыхания, что может потребовать снижения дозы алфентанила.

Рекомендации по одновременному применению с препаратами других классов

Антиаритмические средства (бепридил, дизопирамид, дронедарон, мексилетин, системный лидокаин, хинидин, амиодарон, флекаинид, пропафенон, ранолазин)

Комбинация дарунавир/ритонавир может увеличивать концентрации в сыворотке данных антиаритмических средств. При одновременном применении указанной комбинации и перечисленных антиаритмических средств рекомендуется соблюдать осторожность и по возможности проводить мониторинг концентраций этих средств в плазме. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир с амиодароном, бепридилом, дронедароном, хинидином, ранолазином и лидокаином при его системном введении противопоказано.

Дигоксин

Во всех исследованиях по взаимодействию комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и однократной дозы дигоксина (0,4 мг) было показано увеличение конечной концентрации дигоксина в плазме на 77 %. Рекомендуется первоначально назначать минимальную дозу дигоксина и измерять его концентрацию в сыворотке крови для получения желаемого клинического эффекта при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, варфарин)

Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и вышеперечисленных антикоагулянтов не рекомендуется.

Комбинация дарунавир/ритонавир может влиять на концентрации варфарина в плазме. При одновременном применении варфарина и данной комбинации рекомендуется проводить мониторинг международного нормализованного отношения.

Противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин)

Фенобарбитал и фенитоин являются индукторами ферментов CYP450. Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с указанными препаратами, поскольку это может вызывать значимое снижение концентрации дарунавира в плазме и,

следовательно, уменьшение его терапевтического эффекта.

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и карбамазепином (200 мг 2 раза в сутки) показало, что концентрация дарунавира в таком случае не изменяется, в то время как концентрация ритонавира уменьшается на 49 %. Концентрация карбамазепина увеличивается на 45 %. Изменения дозы для комбинации дарунавир/ритонавир не требуется. При необходимости одновременного применения комбинации дарунавир/ритонавир и карбамазепина пациентов следует наблюдать в связи с возможностью возникновения побочных эффектов применения карбамазепина. Следует измерять концентрации карбамазепина и корректировать его дозы в соответствии с клиническими проявлениями. Таким образом, дозы карбамазепина могут быть уменьшены на 25–50 % при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Антигистаминные препараты

Астемизол, терфенадин

При одновременном применении данных антигистаминных препаратов с комбинацией дарунавир/ритонавир концентрация антигистаминных средств в плазме крови может повышаться. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир с астемизолом и терфенадином противопоказано.

Противомалярийные препараты

При исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и комбинацией *артеметер/лумефантрин* (80/480 мг, 6 доз, которые применялись в 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов) было показано увеличение концентрации лумефантрина в 2,75 раза, в то время как концентрация дарунавира не менялась. Концентрация артеметера и его активного метаболита, дигидроартемизинина, уменьшалась на 16 и 18 % соответственно. Препарат Дарунавир-ТЛ и комбинация артеметер/лумефантрин могут использоваться без коррекции доз. Однако из-за увеличения концентрации лумефантрина данную комбинацию следует использовать с осторожностью.

Антидепрессанты

Пароксетин и сертралин

Исследование взаимодействия между пароксетином (20 мг 1 раз в сутки) или сертралином (50 мг 1 раз в сутки) и комбинацией дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) показало, что концентрация дарунавира в плазме не зависела от присутствия сертралина или пароксетина. С другой стороны, в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир концентрации сертралина и пароксетина в плазме снизились на 49 и 39 % соответственно. В тех случаях, когда селективные ингибиторы обратного захвата серотонина приходится

применять одновременно с препаратом Дарунавир-ТЛ и ритонавиром, необходимо тщательно подбирать дозу этих ингибиторов на основании клинической оценки антидепрессивного эффекта. Помимо этого, у пациентов, получающих стабильную дозу сертралина или пароксетина, которых начинают лечить комбинацией дарунавир/ритонавир, необходимо внимательно контролировать выраженность основного эффекта антидепрессанта.

Амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, тразодон, дезипрамин

Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с вышеперечисленными антидепрессантами может вызывать увеличение концентрации антидепрессанта в плазме вследствие ингибирования изоферментов CYP2D6 и/или CYP3A4. Это может вызвать такие побочные эффекты, как тошнота, головокружение, снижение артериального давления, обморок. При необходимости совместного применения указанных препаратов и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента; может потребоваться коррекция дозы антидепрессанта.

Седативные/снотворные препараты (буспирон, клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, мидазолам, триазолам, золпидем)

Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с данными седативными/снотворными препаратами может привести к увеличению их концентрации в плазме вследствие ингибирования изофермента CYP3A4. При совместном применении рекомендуется проводить клинический мониторинг и рассмотреть возможность снижения дозы седативного/снотворного препарата.

При совместном применении с мидазоламом, вводимым парентерально, следует проводить тщательный клинический мониторинг и принять срочные меры в случае угнетения дыхания или длительной седации. Необходимо рассмотреть возможность снижения дозы парентерально вводимого мидазолама, особенно в случае применения более одной дозы мидазолама. Применение комбинации дарунавир/ритонавир с пероральным мидазоламом или триазоламом противопоказано.

Нейролептики

Кветиапин

При совместном применении кветиапина с комбинацией дарунавир/ритонавир концентрация кветиапина в плазме может увеличиваться за счет ингибирования изофермента CYP3A4 дарунавиром. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и кветиапина противопоказано, поскольку это может привести к увеличению токсичности, связанной с кветиапином. Повышение концентрации кветиапина

в плазме крови может привести к коме.

Пимозид, сертиндол, перфеназин, рисперидон, тиоридазин

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и пимозида возможно повышение концентрации пимозида в плазме за счет ингибирования изоферментов CYP3A4 и CYP2D6. Одновременное применение пимозида и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказано.

Одновременное применение сертиндола и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказано.

При совместном применении рисперидона или тиоридазина с комбинацией дарунавир/ритонавир концентрации рисперидона и тиоридазина в плазме могут увеличиваться, вследствие чего при совместном применении следует снижать дозы нейролептиков.

Противоподагрическое средство колхицин

При совместном применении колхицина и комбинации дарунавир/ритонавир концентрация колхицина в плазме может увеличиваться. Рекомендуется следующая схема изменения дозы колхицина. Для терапии обострений подагры у пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир, рекомендуемая доза колхицина составляет 0,6 мг с последующим приемом 0,3 мг через 1 ч. Курс лечения следует повторить не раньше чем через 3 дня. Для профилактики обострений у пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир, рекомендуемая доза колхицина составляет 0,3 мг каждый день или через день. Для терапии семейной средиземноморской лихорадки у пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир, максимальная доза колхицина должна составлять 0,6 мг 1 раз в день (или 0,3 мг 2 раза в день). Пациентам со снижением функции почек или печени противопоказано назначение колхицина при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Концентрации в плазме блокаторов медленных кальциевых каналов (например, амлодипина, верапамила, фелодипина, нифедипина, никардипина, дилтиазема) могут повышаться при их одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. В таких случаях необходимо внимательно следить за состоянием пациентов.

Антибиотик кларитромицин

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) и кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) показало, что концентрация кларитромицина в плазме увеличивалась на 57 %, тогда как концентрация дарунавира не

изменялась. У пациентов с нарушением функции почек рекомендуется снижать дозу кларитромицина.

Кортикостероиды

Дексаметазон

Дексаметазон при поступлении в кровоток индуцирует изофермент CYP3A4 в печени, что ведет к уменьшению концентрации дарунавира в плазме. Это может приводить к снижению его терапевтического эффекта. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении дексаметазона и дарунавира.

Бозентан

При одновременном применении бозентана и комбинации дарунавир/ритонавир может увеличиваться концентрация бозентана в плазме. У пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир в течение минимум 10 дней, рекомендуемая начальная доза бозентана составляет 62,5 мг каждый день или через день в зависимости от индивидуальной переносимости. Для пациентов, принимающих бозентан и начинающих терапию комбинацией дарунавир/ритонавир, рекомендуется отменить бозентан по крайней мере за 36 ч до начала терапии дарунавиром и ритонавиром. Минимум через 10 дней после начала терапии комбинацией дарунавир/ритонавир следует продолжить прием бозентана в дозе 62,5 мг каждый день или через день в зависимости от индивидуальной переносимости.

Флутиказон, будесонид, преднизолон

При одновременном применении системного или ингаляционного/назального будесонида, флутиказона или преднизолона и комбинации дарунавир/ритонавир концентрации данных глюкокортикостероидов в плазме могут увеличиваться. Одновременное применение может повысить риск развития системных эффектов кортикостероидных препаратов, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников. При одновременном применении преднизолона и комбинации дарунавир/ритонавир следует проводить клинический мониторинг. Следует рассмотреть альтернативные варианты лечения, особенно для долгосрочного применения.

Противовирусные препараты прямого действия

Ингибиторы NS3-4A-протеазы гепатита С

Боцепревир

В исследовании по взаимодействию между комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и боцепревиром (800 мг 3 раза в сутки) концентрация дарунавира уменьшалась на 44 %, а концентрация боцепревира – на 32 %. Таким образом, применять комбинацию дарунавир/ритонавир совместно с боцепревиром не рекомендуется.

Телапревир

В исследованиях взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) с телапревиром (750 мг каждые 8 ч) концентрация дарунавира уменьшалась на 40 %, а концентрация телапревира – на 35 %. Одновременный прием комбинации дарунавир/ритонавир с телапревиром не рекомендуется.

Симепревир

В клинических исследованиях взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир и симепревира концентрация симепревира в плазме увеличивалась в 2,59 раза, концентрация дарунавира – в 1,18 раза. Не рекомендуется применять одновременно симепревир и комбинацию дарунавир/ритонавир.

Растительные препараты

Препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного

Экстракт зверобоя продырявленного понижает концентрации дарунавира и ритонавира в плазме крови (индукция ферментов печени). Комбинация дарунавир/ритонавир не должна применяться совместно с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного. В случае если пациент начал принимать препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, необходимо прекратить их прием и, по возможности, проверить титры вирусов. Концентрация дарунавира (как и концентрация ритонавира) может увеличиваться после прекращения приема препаратов, содержащих экстракт зверобоя продырявленного. Такой эффект может сохраняться в течение 2 недель после отмены препаратов, содержащих экстракт зверобоя продырявленного.

Препараты из группы статинов (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин)

В метаболизме статинов, таких как симвастатин и ловастатин, большую роль играет изофермент CYP3A4, поэтому их концентрации в плазме могут существенно увеличиваться при использовании одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир. Повышенные концентрации статинов могут вызывать миопатию, включая рабдомиолиз. Применение комбинации дарунавир/ритонавир одновременно с ловастатином или симвастатином противопоказано.

Исследование взаимодействия между аторвастатином (10 мг 1 раз в сутки) и комбинацией дарунавир/ритонавир (300/100 мг 2 раза в сутки) показало, что в этой ситуации концентрация аторвастатина в плазме была лишь на 15 % ниже, чем при монотерапии аторвастатином (40 мг 1 раз в сутки). При необходимости одновременного применения аторвастатина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется начинать с дозы

аторвастатина 10 мг 1 раз в сутки. Далее можно постепенно повышать дозу аторвастатина, ориентируясь на клинический эффект терапии.

Комбинация дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) повышала концентрацию правастатина в плазме после приема одной дозы этого препарата (40 мг) примерно на 80 %, но только у части пациентов. При необходимости совместного применения правастатина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется начинать прием правастатина с минимальных возможных доз и увеличивать дозы до появления клинического эффекта, контролируя проявления побочных эффектов препарата.

В исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг) с розувастатином (10 мг) выявлено увеличение концентрации розувастатина. При необходимости одновременного применения розувастатина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется начинать с наименьшей дозы розувастатина, постепенно увеличивая ее до получения клинического эффекта и контролируя безопасность терапии.

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов (ранитидин)

Одновременное применение ранитидина (150 мг 2 раза в сутки) и комбинации дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) не оказывало влияния на концентрацию дарунавира в плазме. Комбинация дарунавир/ритонавир и антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов могут применяться одновременно без коррекции дозы.

Ингаляционные β-адреномиметики (салметерол)

Одновременное применение салметерола и комбинации дарунавир/ритонавир не рекомендуется, так как может увеличиваться риск возникновения побочных эффектов салметерола со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе удлинение интервала QT, учащенное сердцебиение и синусовая тахикардия.

Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус)

Концентрации в плазме циклоспорина, такролимуса и сиролимуса могут возрастать в случае применения этих препаратов одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир. В этих ситуациях рекомендуется контролировать концентрацию иммунодепрессантов в плазме. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и эверолимуса не рекомендуется.

Противогрибковые препараты (кетоконазол, итраконазол, позаконазол, клотримазол и вориконазол)

Кетоконазол, итраконазол, позаконазол, клотримазол и вориконазол являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, а некоторые из них – также его субстратами.

Системное применение данных противогрибковых препаратов одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир может приводить к повышению концентраций дарунавира в плазме. С другой стороны, эта комбинация может повышать концентрации в плазме некоторых из этих противогрибковых средств. Это было подтверждено в исследовании взаимодействия между кетоконазолом (200 мг 2 раза в сутки) и комбинацией дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки), в котором концентрации кетоконазола и дарунавира повысились на 212 и 42 % соответственно. При необходимости применения комбинации дарунавир/ритонавир одновременно с кетоконазолом или итраконазолом суточная доза последних не должна превышать 200 мг. При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и позаконазола рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента. Концентрации вориконазола в плазме могут снижаться при совместном применении с дарунавиром/ритонавиром. Вориконазол не следует применять одновременно с указанной комбинацией; одновременное применение возможно только в том случае, если потенциальная польза от применения вориконазола превышает потенциальный риск.

При совместном применении клотримазола и комбинации дарунавир/ритонавир следует соблюдать осторожность, а также рекомендуется проводить постоянное клиническое наблюдение за пациентом.

β-адреноблокаторы (карведилол, метопролол, тимолол)

Совместное применение β-адреноблокаторов и комбинации дарунавир/ритонавир может привести к увеличению концентрации β-адреноблокаторов за счет ингибирования изофермента CYP2D6. При одновременном применении указанных препаратов и комбинации дарунавир/ритонавир следует соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг, также может потребоваться снижение доз β-адреноблокаторов.

Наркотические анальгетики

Метадон

В исследовании влияния комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) на стабильную поддерживающую терапию метадоном было показано уменьшение концентрации 11-метадона в плазме на 16 %. На основании результатов фармакокинетических и клинических исследований показано, что коррекции дозы метадона в начале терапии комбинацией дарунавир/ритонавир не требуется. Однако рекомендуется проводить клинический мониторинг, так как у некоторых пациентов поддерживающая терапия требует коррекции.

Бупренорфин/налоксон

Результаты исследования взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир с бупренорфином/налоксоном продемонстрировали отсутствие влияния комбинации дарунавир/ритонавир на концентрацию бупренорфина при их совместном применении. Концентрация активного метаболита бупренорфина, норбупренорфина, увеличилась на 46 %. Коррекции дозы бупренорфина не требовалось. При совместном приеме комбинации дарунавир/ритонавир и бупренорфина рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг.

Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивные средства

Результаты исследования по взаимодействию между комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и этинилэстрадиолом и норэтистероном свидетельствуют о том, что постоянная концентрация в плазме этинилэстрадиола и норэтистерона снижается соответственно на 44 и 14 %. Следовательно, рекомендуется использовать альтернативные негормональные методы контрацепции.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

При терапии эректильной дисфункции (аванафил, силденафил, тадалафил, варденафил)

В одном из исследований изучали концентрации силденафила после приема одной дозы этого препарата (100 мг), а также после приема 25 мг силденафила одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки). Концентрации силденафила оказались сходными в обеих ситуациях. Следует соблюдать осторожность при одновременном использовании ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для терапии эректильной дисфункции и комбинации дарунавир/ритонавир. При необходимости применения дарунавира и ритонавира одновременно с силденафилом, варденафилом или тадалафилом разовая доза силденафила не должна превышать 25 мг в течение 48 ч, разовая доза варденафила – 2,5 мг в течение 72 ч, а разовая доза тадалафила – 10 мг в течение 72 ч. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и аванафила не рекомендуется.

При терапии легочной артериальной гипертензии (силденафил, тадалафил)

Безопасная и эффективная доза силденафила для терапии легочной артериальной гипертензии при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир не установлена. Существует повышенный риск развития побочных эффектов силденафила (включая нарушение зрения, артериальную гипотензию, пролонгированную эрекцию и обморок). Таким образом, одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и силденафила при терапии легочной артериальной гипертензии противопоказано. Для

терапии легочной артериальной гипертензии тадалафилом при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир требуется изменение доз тадалафила. У пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир в течение как минимум 1 недели, начальная доза тадалафила должна составлять 20 мг 1 раз в сутки с возможным увеличением до 40 мг 1 раз в сутки на основании индивидуальной переносимости. У пациентов, получающих тадалафил и начинающих терапию комбинацией дарунавир/ритонавир, следует отменить тадалафил по крайней мере за 24 ч до начала терапии комбинацией дарунавир/ритонавир и избегать одновременного применения тадалафила в начале терапии комбинацией дарунавир/ритонавир. Через 1 неделю после начала терапии комбинацией дарунавир/ритонавир следует возобновить прием тадалафила в дозе 20 мг 1 раз в день с возможным увеличением до 40 мг 1 раз в день на основании индивидуальной переносимости.

Ингибиторы протонной помпы (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол)

Одновременное применение омепразола (20 мг/сут) и комбинации дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) не оказывало влияния на концентрацию дарунавира в плазме. Комбинация дарунавир/ритонавир и ингибиторы протонной помпы могут применяться одновременно без коррекции дозы.

Противотуберкулезные препараты

Рифабутин

Рифабутин является субстратом фермента CYP450. При изучении взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и рифабутина (150 мг через день) наблюдалось увеличение концентрации дарунавира на 57 %. С учетом профиля безопасности комбинации дарунавир/ритонавир увеличение концентрации дарунавира в присутствии рифабутина не требует коррекции дозы для комбинации дарунавир/ритонавир. Изучение взаимодействия показало сопоставимые концентрации при применении 300 мг рифабутина 1 раз в сутки и 150 мг через день в комбинации с дарунавиром/ритонавиром (600/100 мг 2 раза в сутки), а также увеличение концентрации активного метаболита 25-О-дезацетилрифабутина. При применении такой комбинации требуется уменьшение дозы рифабутина на 75 % от обычной дозы 300 мг/сут (например, 150 мг через день) и повышенный контроль побочных эффектов рифабутина.

Рифампицин и рифапентин

Рифампицин и рифапентин являются сильными индукторами изофермента CYP3A4 и вызывают значимое снижение концентраций дарунавира, что может стать причиной утраты

терапевтического эффекта препарата Дарунавир-ТЛ. При попытках компенсировать данное снижение концентрации путем увеличения дозы других ингибиторов протеазы, принимаемых с низкой дозой ритонавира, наблюдались реакции со стороны печени (повышение активности ферментов печени). Совместное применение рифампицина и комбинации дарунавир/ритонавир не рекомендуется.

Антиагрегантные препараты

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир приводит к усилению воздействия тикагрелора. Одновременное применение тикагрелора и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказано.

Одновременное применение других антиагрегантных препаратов и комбинации дарунавир/ритонавир возможно без коррекции дозы.

Противоопухолевые препараты (дазатиниб, эверолимус, нилотиниб, винбластин, винкристин)

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и данных противоопухолевых препаратов ожидается повышение концентрации последних в плазме за счет ингибирования изофермента CYP3A4, что может вызвать нежелательные реакции, обычно связанные с приемом данных препаратов. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и данных противоопухолевых препаратов. Не рекомендуется одновременное применение эверолимуса и комбинации дарунавир/ритонавир.

Препараты, снижающие кислотность желудочного сока

Антацидные препараты (гидроксид алюминия/магния, карбонат кальция)

Не ожидается взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир и антацидными препаратами. Комбинация дарунавир/ритонавир и антацидные препараты могут применяться одновременно без коррекции дозы.

Антагонисты α_1-адренорецепторов (альфузозин)

Концентрация альфузозина в плазме может повышаться при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. Одновременное применение альфузозина и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказано.

Антиангинальные средства (ранолазин)

Концентрация ранолазина в плазме может повышаться при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир вследствие ингибирования изофермента CYP3A4. Одновременное применение ранолазина и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказано.

Препараты алкалоидов спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, метилэргометрин)

Концентрация алкалоидов спорыньи в плазме может повышаться при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. Одновременное применение алкалоидов спорыньи и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказано.

Цизаприд

Концентрация цизаприда в плазме может повышаться при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. Одновременное применение цизаприда и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказано.

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.

Пожилые пациенты: информация о лечении комбинацией дарунавир/ритонавир пациентов в возрасте 65 лет и старше весьма ограниченна, необходимо соблюдать осторожность при лечении таких пациентов препаратом Дарунавир-ТЛ, поскольку у них чаще встречается дисфункция печени и они чаще страдают сопутствующими заболеваниями или находятся на комбинированной терапии.

Абсолютная биодоступность после разового приема 600 мг дарунавира составляет примерно 37 % и увеличивается примерно до 82 % после приема дарунавира в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза в сутки. Суммарный эффект улучшения фармакокинетики дарунавира ритонавиром выражается в примерно 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после приема одной дозы этого препарата (600 мг) в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза в сутки. Таким образом, 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 повышать не рекомендуется. Таблетки Дарунавир-ТЛ содержат алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (Е110) и поэтому могут вызывать аллергические реакции.

Кожные реакции тяжелой степени

У 0,4 % пациентов при приеме дарунавира были зафиксированы кожные реакции тяжелой степени, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или увеличением активности печеночных трансаминаз. Синдром Стивенса–Джонсона фиксировался редко (<0,1 %

случаев). В пострегистрационном периоде токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) и острый генерализованный экзантематозный пустулез фиксировались очень редко (<0,01 % случаев). При возникновении 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-ТЛ необходимо немедленно прекратить.

Сыпь (всех видов) наблюдалась у 10,3 % пациентов, принимающих дарунавир. Сыпь в основном была легкой или средней степени и часто наблюдалась в течение первых 4 недель лечения и уменьшалась при продолжении терапии. В 0,5 % случаев сыпь была причиной отмены комбинации дарунавир/ритонавир. Сыпь чаще наблюдалась у пациентов, принимающих одновременно ралтегравир и комбинацию дарунавир/ритонавир, по сравнению с пациентами, получавшими отдельно ралтегравир или комбинацию дарунавир/ритонавир. Сыпь, возникновение которой связывали с приемом препарата, возникала с одинаковой частотой во всех трех группах. Сыпь была легкой или умеренной степени тяжести и не ограничивала терапию. Сыпь не была причиной отмены терапии.

Дарунавир содержит сульфаниламидную группу. Применение препарата Дарунавир-ТЛ пациентами с аллергией на сульфаниламиды должно производиться с осторожностью. В клинических исследованиях комбинации дарунавир/ритонавир степень и частота возникновения сыпи были одинаковы у пациентов независимо от наличия аллергии на сульфаниламиды в анамнезе.

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 о том, что стабильные фармакокинетические параметры при применении дарунавира у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд–Пью) сравнимы с параметрами у здоровых лиц, коррекции дозы таким пациентам не требуется, но при приеме следует соблюдать осторожность. Прием комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд–Пью) противопоказан.

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 дарунавиром/ритонавиром. 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 терапии комбинацией дарунавир/ритонавир и во время лечения. Следует рассмотреть возможность контроля увеличения активности аспартат- или аланинаминотрансферазы 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 значимого увеличения 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.

Пациенты с гемофилией

Имеются сообщения об усилении кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз, у пациентов с гемофилией типа А и В, принимающих ингибиторы 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 причинной связи между лечением ингибиторами протеазы и усилением кровотечения у пациентов с гемофилией, однако механизм такой связи не установлен. Пациентов с гемофилией, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир, следует проинформировать о возможности усиления кровотечений.

Сахарный диабет/гипергликемия

У пациентов, получающих АРВТ, 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.

Перераспределение жира и метаболические нарушения

Комбинированная АРВТ может вызывать у ВИЧ-инфицированных пациентов перераспределение жировой ткани (липодистрофию). 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 жировой ткани. Рекомендуется измерять содержание сывороточных липидов и глюкозы крови натощак. Нарушения липидного обмена необходимо лечить соответствующими препаратами.

Остеонекроз

Несмотря на многофакторную этиологию (использование глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелая степень иммуносупрессии, повышенный индекс массы тела), были отмечены случаи остеонекроза, в особенности у пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии и/или у пациентов, длительное время получающих комбинированную АРВТ. 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 АРВТ 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 АРВТ. В качестве примеров можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную *Pneumocystis (carinii) jirovecii*. Необходимо определять тяжесть любых симптомов воспаления и проводить соответствующую терапию. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также отмечались при возникновении синдрома восстановления иммунной системы. Однако время до начала заболевания может варьировать, и такие заболевания могут начинаться спустя месяцы после начала терапии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по изучению влияния комбинации дарунавир/ритонавир на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. 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, 400 мг и 600 мг.

По 60 таблеток в банку для лекарственных средств из пластика (из полиэтилена или полипропилена), укупоренную крышкой из пластика (из полиэтилена или полипропилена).

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или стерильным ватным шариком.

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

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения, производитель/предприятие, принимающее претензии

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки,

ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон: +7 (495) 995-35-08, +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская