МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003578- 160518
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Дарунавир-ТЛ
наименование лекарственного препарата
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, 600 мг
лекарственная форма, дозировка

ООО «Технология лекарств», Россия
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «___» 160518 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Регистрационный номер:	**Регистрационный номер:** ЛП-003578
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 Р450 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	**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 и препаратов, клиренс которых преимущественно определяется изоферментом цитохрома Р450 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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	альфузозин, 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 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.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Полноценных исследований дарунавира у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных не выявили у	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Полноценных исследований у беременных женщин по оценке влияния дарунавира на исход беременности не проводилось.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 приема антиретровирусных препаратов во время беременности (www.apregistry.com). Данный регистр является добровольным проспективным наблюдательным исследованием с целью сбора и оценки данных о влиянии приема антиретровирусных препаратов на исход беременности. Данные о применении дарунавира в I 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 II и III триместров беременности. Фармакокинетические данные показали, что концентрации дарунавира и ритонавира во время беременности были ниже, чем в послеродовом периоде (6–12

Старая редакция	Новая редакция
	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 дарунавир, должны воздерживаться от грудного

Старая редакция	Новая редакция
	вскармливания.
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*	**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**

Старая редакция		Новая редакция	
Системно-органный класс Категория частоты	Побочные действия	**Системно-органный класс/категория частоты**	**Побочные действия**
Инфекционные и паразитарные заболевания		*Инфекционные и паразитарные заболевания*	
Нечасто	Герпетическая инфекция	Нечасто	Герпетическая инфекция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*	
Нечасто	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения	Нечасто	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения
Редко	Эозинофилия	Редко	Эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы		*Нарушения со стороны иммунной системы*	
Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, гиперчувствительность	Нечасто	Синдром восстановления иммунитета, лекарственная гиперчувствительность
Нарушения со стороны эндокринной системы		*Нарушения со стороны эндокринной системы*	
Нечасто	Гипотиреоз, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови	Нечасто	Гипотиреоз, повышение концентрации тиреотропного гормона в крови
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*	
Часто	Липодистрофия (в том числе	Часто	Липодистрофия (в том числе

Старая редакция		Новая редакция	
	липогипертрофия, липодистрофия, липоатрофия), сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия		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	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		*Нарушения психики*	
Часто	Бессонница	Часто	Бессонница
Нечасто	Депрессия, дезориентация, тревога, нарушения сна, аномальные сновидения, кошмарные сновидения, снижение либидо	Нечасто	Депрессия, дезориентация, тревога, нарушения сна, аномальные сновидения, кошмарные сновидения, снижение либидо
Редко	Спутанность сознания,	Редко	Спутанность сознания,

Старая редакция		Новая редакция	
	изменения настроения, беспокойство		изменения настроения, беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы		*Нарушения со стороны нервной системы*	
Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, головокружение	Часто	Головная боль, периферическая нейропатия, головокружение
Нечасто	Заторможенность, парестезия, гипестезия, дисгевзия, нарушения внимания, нарушения памяти, сонливость	Нечасто	Заторможенность, парестезия, гипестезия, дисгевзия, нарушения внимания, нарушения памяти, сонливость
Редко	Обморок, судороги, агевзия, нарушение ритма фаз сна	Редко	Обморок, судороги, агевзия, нарушение ритма фаз сна
Нарушения со стороны органа зрения		*Нарушения со стороны органа зрения*	
Нечасто	Гиперемия конъюнктивы, сухость слизистой оболочки глаз	Нечасто	Гиперемия конъюнктивы, сухость слизистой оболочки глаз
Редко	Нарушение зрения	Редко	Нарушение зрения
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия		*Нарушения со стороны органа слуха и равновесия*	
Нечасто	Вертиго	Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца		*Нарушения со стороны сердца*	
Нечасто	Инфаркт миокарда, стенокардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, тахикардия	Нечасто	Инфаркт миокарда, стенокардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, тахикардия
		Редко	Острый инфаркт миокарда, синусовая

Старая редакция		Новая редакция	
Редко	Острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения		брадикардия, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов		*Нарушения со стороны сосудов*	
Нечасто	Повышение артериального давления, «приливы»	Нечасто	Повышение артериального давления, «приливы»
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*	
Нечасто	Одышка, кашель, носовое кровотечение, першение в горле	Нечасто	Одышка, кашель, носовое кровотечение, першение в горле
Редко	Ринорея	Редко	Ринорея
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*	
Очень часто	Диарея	Очень часто	Диарея
Часто	Тошнота, рвота, боль в области живота, повышение активности амилазы в крови, диспепсия, вздутие живота, метеоризм	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,	Нечасто	Панкреатит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, афтозный стоматит, позывы к рвоте, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в области живота, запор, повышение активности

Старая редакция		Новая редакция	
	дискомфорт в области живота, запор, повышение активности липазы, отрыжка, нарушение чувствительности в ротовой полости		липазы, отрыжка, нарушение чувствительности в ротовой полости
Редко	Стоматит, рвота с кровью, хейлит, сухость слизистой оболочки губ, налет на языке	Редко	Стоматит, рвота с кровью, хейлит, сухость слизистой оболочки губ, налет на языке
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*	
Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы	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	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

Старая редакция		Новая редакция	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			макулярная, макулопапулезная, папулезная, эритематозная и зудящая), зуд
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
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
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
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез	*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*	

Старая редакция		Новая редакция	
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
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
Редко	Костно-мышечная скованность, артрит, скованность в суставах	*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*	
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
Нечасто	Острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, почечнокаменная болезнь, повышение концентрации креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, никтурия, поллакиурия	Редко	Снижение почечного клиренса креатинина
Редко	Снижение почечного клиренса креатинина	*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия

Старая редакция

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

Новая редакция

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 дарунавира, появлялась со сходной частотой. Возникавшая в ходе клинических исследований сыпь была

Старая редакция	Новая редакция
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	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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами ***Лекарственные препараты, влияющие на профиль дарунавира в комбинации с ритонавиром***	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Дарунавир, применяемый в комбинации с ритонавиром, является ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2D6 и Р-

Старая редакция	Новая редакция
Дарунавир, применяемый в комбинации с ритонавиром, является ингибитором изоферментов CYP3A, CYP2D6 и P-гликопротеина. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментами CYP3A, CYP2D6 и переносятся P-гликопротеином, может вызывать повышение концентраций таких препаратов в плазме, что, в свою очередь, может быть причиной усиления или пролонгирования терапевтического эффекта, а также причиной появления побочных эффектов. 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,*	гликопротеина. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментами CYP3A4, CYP2D6 и переносятся P-гликопротеином, может вызывать повышение концентраций таких препаратов в плазме, что, в свою очередь, может быть причиной усиления или пролонгирования терапевтического эффекта, а также причиной появления побочных эффектов. ***Рекомендации по одновременному применению с другими антиретровирусными препаратами*** *Ингибиторы интегразы* *Долутегравир* Комбинация препаратов 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 не требуется коррекции дозы. *Элвитегравир* При одновременном применении

Старая редакция	Новая редакция
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*** <u>*Ингибиторы интегразы ВИЧ*</u> *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	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, а также при применении с комбинацией элвитегравир/кобицистат отсутствуют. Поэтому не рекомендуется одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир в дозах, отличных от 600/100 мг 2 раза в сутки, и элвитегравира. Не рекомендуется одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и элвитегравира в присутствии кобицистата. *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. Не требуется коррекции дозы дарунавира при совместном применении с низкой дозой ритонавира и ралтегравиром. <u>*Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы*</u> *Диданозин* Комбинация дарунавир/ритонавир

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>*Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)*</u> *Диданозин* Комбинация дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) одновременно с	(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 в сутки) 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 нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы* Другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (зидовудин, залцитабин, эмтрицитабин, ставудин, ламивудин и абакавир) элиминируются преимущественно почками, и поэтому вероятность их взаимодействия с

Старая редакция	Новая редакция
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)*	комбинацией дарунавир/ритонавир ничтожно мала. *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы* *Делавирдин* Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и делавирдина может привести к увеличению концентрации дарунавира и делавирдина вследствие ингибирования изофермента CYP3A4. Подходящие дозы комбинации дарунавир/ритонавир и делавирдина не установлены. Не рекомендуется одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и делавирдина. *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 обнаружено существенных изменений концентрации дарунавира. Таким образом, комбинация дарунавир/ритонавир может одновременно назначаться с 200 мг этравирина 2 раза в сутки без изменения дозы. *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

Старая редакция	Новая редакция
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	дарунавира в плазме на 13 %. С другой стороны, концентрация в плазме эфавиренза увеличилась на 21 % при его одновременном использовании с комбинацией дарунавир/ритонавир. Это взаимодействие не является клинически значимым, и поэтому комбинацию дарунавир/ритонавир и эфавиренз можно применять одновременно без коррекции доз препаратов. *Невирапин* Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400/100 мг 2 раза в сутки) и невирапином (200 мг 2 раза в сутки) показали, что концентрации в плазме дарунавира не зависели от присутствия невирапина. Вместе с тем, при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир концентрация невирапина в плазме увеличилась на 27 % (по сравнению с контролем). Это взаимодействие считается клинически незначимым, и поэтому комбинацию дарунавир/ритонавир и невирапин можно применять одновременно без изменения их доз. *Рилпивирин* Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (800/100 мг 1 раз в сутки) с рилпивирином (150 мг 1 раз в сутки) не показали клинически значимого влияния на

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>*Ингибиторы протеазы (ИП)*</u> *Ритонавир* В целом эффект улучшения фармакокинетики дарунавира ритонавиром проявился в том, что концентрации дарунавира в плазме после приема одной	концентрацию дарунавира. Концентрация рилпивирина увеличилась на 130 % при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. Это взаимодействие считается клинически незначимым, и поэтому комбинацию дарунавир/ритонавир и рилпивирин можно применять одновременно без изменения их доз. <u>*Ингибиторы протеазы*</u> *Ритонавир* В целом эффект улучшения фармакокинетики дарунавира ритонавиром проявился в том, что концентрации дарунавира в плазме увеличились примерно в 14 раз после приема одной дозы дарунавира (600 мг) и 100 мг ритонавира 2 раза в сутки. Следовательно, дарунавир 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 %. Не рекомендуется применять комбинацию

Старая редакция	Новая редакция
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	лопинавир/ритонавир одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир. *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 дарунавиром 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

Старая редакция	Новая редакция
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	присутствии комбинации дарунавир/ритонавир концентрация в плазме индинавира 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 ингибиторы протеазы* До настоящего времени не изучали взаимодействие между комбинацией дарунавир/ритонавир и ингибиторами протеазы помимо лопинавира, саквинавира, атазанавира и индинавира, и поэтому не перечисленные здесь ингибиторы протеазы не рекомендуется применять одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир. <u>*Антагонисты рецепторов CCR5*</u> При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир маравирок должен назначаться в дозировке 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. ***Рекомендации по одновременному применению с препаратами других классов***

Старая редакция	Новая редакция
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	*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. *H_2-гистаминовых рецепторов блокаторы (циметидин, фамотидин, низатидин, 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-рецепторов могут применяться одновременно без коррекции дозы. *Ингибиторы протонной помпы (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол)* Одновременное применение омепразола (20 мг 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 ингибитор протонной помпы могут применяться одновременно без коррекции

Старая редакция	Новая редакция
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	дозы. *Антагонисты альфа$_1$-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. *Антиаритмические средства (бепридил, дизопирамид, дронедарон, мексилетин, системный лидокаин, хинидин, амиодарон, флекаинид, пропафенон)* 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. Противопоказано одновременное применение комбинации

Старая редакция	Новая редакция
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	дарунавир/ритонавир с амиодароном, бепридилом, дронедароном, хинидином и лидокаином при их системном введении. *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* При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и вышеперечисленных антикоагулянтов концентрация антикоагулянта в плазме может повышаться вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 или Р-гликопротеина. Рекомендуемая доза апиксабана при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир составляет 2,5 мг 2 раза в сутки. Комбинацию дарунавир/ритонавир и дабигатран следует применять с осторожностью и не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Не

Старая редакция	Новая редакция
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*	рекомендуется одновременно применять комбинацию дарунавир/ритонавир и ривароксабан. *Варфарин* Комбинация дарунавир/ритонавир может влиять на концентрации варфарина в плазме. При одновременном применении варфарина и этой 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

Старая редакция	Новая редакция
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	требуется. При необходимости одновременного применения комбинации дарунавир/ритонавир и карбамазепина пациенты должны наблюдаться в связи с возможностью возникновения побочных эффектов применения карбамазепина. Должны измеряться концентрации карбамазепина, и его дозы должны корректироваться 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 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, принимаемых в 0, 8, 24, 36, 48 и 60 ч) было показано увеличение концентрации лумефантрина в 2,75 раза, в то время как концентрация дарунавира не менялась.

Старая редакция	Новая редакция
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	Концентрация артеметера и его активного метаболита, дигидроартемизинина, уменьшалась на 16 и 18 % соответственно. Комбинация дарунавира и артеметер/лумефантрин могут использоваться без коррекции доз, однако из-за увеличения концентрации лумефантрина данная комбинация должна использоваться 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 в плазме сертралина и пароксетина снизились на 49 и 39 % соответственно. В тех случаях, когда селективные ингибиторы обратного захвата серотонина приходится применять одновременно с дарунавиром 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	комбинацией дарунавир/ритонавир, необходимо внимательно контролировать выраженность основного эффекта антидепрессанта. *Амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, тразодон, дезипрамин* Совместное применение дарунавира/ритонавира с вышеперечисленными антидепрессантами может вызывать увеличение концентрации антидепрессанта в плазме вследствие ингибирования изофермента CYP2D6 и/или CYP3A4. Это может вызвать такие побочные эффекты, как тошнота, головокружение, снижение артериального давления, обморок. В случае 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 дарунавира/ритонавира с данными седативными/снотворными препаратами может привести к увеличению их концентрации в плазме вследствие ингибирования изофермента CYP3A4. При совместном применении рекомендуется

Старая редакция	Новая редакция
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	проводить клинический мониторинг и рассмотреть возможность снижения дозы седативного/снотворного препарата. При совместном применении с парентерально вводимым мидазоламом следует проводить тщательный клинический мониторинг и принимать срочные меры в случае угнетения дыхания или длительной седации. Следует рассмотреть возможность снижения дозы парентерально вводимого мидазолама, особенно в случае применения более одной дозы мидазолама. Применение дарунавира/ритонавира с пероральным мидазоламом или триазоламом противопоказано. *Нейролептики* *Пимозид* При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и пимозида возможно повышение коцентрации пимозида в плазме за счет ингибирования изоферментов CYP3A4 и CYP2D6. Одновременное применение пимозида и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказано. *Сертиндол* Одновременное применение сертиндола и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказано. *Рисперидон, тиоридазин* При совместном применении рисперидона или тиоризадина с комбинацией

Старая редакция	Новая редакция
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*	дарунавир/ритонавир их концентрации в плазме могут увеличиваться, вследствие чего при совместном применении следует снижать дозы рисперидона и тиоридазина. *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. *Колхицин* При совместном применении колхицина с комбинацией дарунавир/ритонавир может увеличиваться концентрация колхицина в плазме. Рекомендуется следующая схема изменения дозы колхицина. Для терапии обострений подагры для 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 для пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир, рекомендуемая доза

Старая редакция	Новая редакция
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	колхицина составляет 0,3 мг каждый день или через день. Для терапии семейной средиземноморской лихорадки для пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир, максимальная доза колхицина должна составлять 0,6 мг 1 раз в сутки (или 0,3 мг 2 раза в сутки). Пациентам со сниженной функцией почек или печени колхицин при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир противопоказан. *Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)* Концентрации в плазме блокаторов «медленных» кальциевых каналов могут повышаться при их одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир за счет ингибирования изофермента CYP3A4 и/или CYP2D6. В таких случаях необходимо внимательно следить за состоянием пациентов. *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 оставалась без изменений. У

Старая редакция	Новая редакция
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	пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется снижать дозу кларитромицина. *Дексаметазон (для системного применения)* Дексаметазон при поступлении в кровоток индуцирует изофермент CYP3A4 в печени, что ведет к уменьшению концентрации в плазме дарунавира. 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. Пациентам, получающим комбинацию дарунавир/ритонавир в течение минимум 10 дней, рекомендуется начальная доза бозентана 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 комбинацией дарунавир/ритонавир. Минимум через 10 дней после начала терапии комбинацией дарунавир/ритонавир следует продолжить прием бозентана в дозировке 62,5 мг

Старая редакция	Новая редакция
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	каждый день или через день в зависимости от индивидуальной переносимости. *Флутиказон, будесонид, преднизон* При одновременном применении системного или ингаляционного/назального будесонида, флутиказона или преднизона 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 преднизона 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 уменьшалась

Старая редакция	Новая редакция
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	на 32 %. Таким образом, не рекомендуется применять комбинацию дарунавир/ритонавир совместно с боцепревиром. *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 уменьшалась на 35 %. Не рекомендуется одновременный прием комбинации дарунавир/ритонавир с телапревиром. *Симепревир* При одновременном применении симепревира и комбинации дарунавир/ритонавир (800/100 мг в сутки) концентрации дарунавира и симепревира в плазме повышались за счет ингибирования изофермента CYP3A4. В клинических исследованиях взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир и симепревира концентрация симепревира в плазме увеличивалась в 2,59 раза, а концентрация дарунавира – в 1,18 раза. Не рекомендуется применять одновременно симепревир и комбинацию дарунавир/ритонавир. <u>*Растительные препараты*</u> *Препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного* Экстракт зверобоя продырявленного

Старая редакция	Новая редакция
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	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. *Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин)* В метаболизме статинов, таких как симвастатин и ловастатин, большую роль играют изоферменты 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 проявление побочных эффектов препарата. Исследование взаимодействия между

Старая редакция	Новая редакция
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	комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг) с розувастатином (10 мг) выявило увеличение концентрации розувастатина. При необходимости одновременного применения розувастатина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется начинать с наименьшей дозы розувастатина, постепенно увеличивая дозу до получения клинического эффекта, постоянно контролируя безопасность терапии. Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (800/100 мг в сутки) и питавастатином (4 мг в сутки) выявило понижение концентрации питавастатина в плазме, которое не считается клинически значимым. Комбинация дарунавир/ритонавир и питавастатин могут применяться одновременно без коррекции дозы. *Ингаляционные бета-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 таких, как удлинение интервала QT, учащенное сердцебиение и синусовая тахикардия.

Старая редакция	Новая редакция
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	*Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, сиролимус)* 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 иммунодепрессивных средств в плазме. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и эверолимуса не рекомендуется. *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 исследованием 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 дарунавиром/ритонавиром, 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. *Бета-адреноблокаторы (карведилол, метопролол, тимолол)* Совместное применение бета-адреноблокаторов и комбинации дарунавир/ритонавир может привести к увеличению концентрации бета-адреноблокаторов за счет ингибирования

Старая редакция	Новая редакция
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	изофермента CYP2D6. При одновременном применении указанных препаратов и комбинации дарунавир/ритонавир следует соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг, также может потребоваться снижение дозы бета-адреноблокаторов. *Метадон* В исследовании влияния комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) на стабильную поддерживающую терапию метадоном было показано уменьшение на 16 % концентрации R-метадона в плазме. На основании фармакокинетических и клинических результатов коррекции дозы метадона во время начала терапии 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 %.

Старая редакция	Новая редакция
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	Коррекция дозы бупренорфина не требовалась. 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 на 44 и 14 % соответственно. Следовательно, рекомендуется использовать альтернативные негормональные методы контрацепции. *Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)* *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

Старая редакция	Новая редакция
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	ингибиторов ФДЭ-5 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 не должна быть более 2,5 мг в течение 72 ч, а разовая доза тадалафила не должна превышать 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

Старая редакция	Новая редакция
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 с комбинацией дарунавир/ритонавир требуется изменение доз тадалафила. Для 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. Для 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 течение начала 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. *Противотуберкулезные препараты* *Рифабутин* Рифабутин является субстратом ферментов CYP450. В изучении взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и рифабутина (150 мг через день) наблюдалось увеличение концентрации дарунавира на 57 %.

Старая редакция	Новая редакция
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.	Основываясь на профиле 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 пациентам требуются уменьшение дозы рифабутина на 75 % от обычной дозы 300 мг в сутки (например, 150 мг через день) и повышенный контроль побочных эффектов рифабутина. *Рифампицин и рифапентин* Рифампицин и рифапентин являются индукторами изофермента CYP3A4 и вызывают значимое снижение концентраций дарунавира, что может стать причиной утраты терапевтического эффекта дарунавира. 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	рифампицина и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказано. Совместное применение рифапентина и комбинации дарунавир/ритонавир не рекомендуется. *Противоопухолевые препараты (дазатиниб, эверолимус, нилотиниб, винбластин, винкристин)* При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и данных противоопухолевых препаратов ожидается повышение концентраций 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. *Алкалоиды спорыньи (эрготамин, эргометрин, 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.

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

Зам. директора по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Е.К. Кулаева