МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002448 - 180514
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Кемерувир®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Кемерувир

Международное непатентованное название препарата: Дарунавир

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Действующее вещество:

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

Вспомогательные вещества

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Ядро: гипролоза низкозамещенная – 2,5 мг/5 мг/10 мг/13,33 мг/20 мг; полисорбат 80 - 1,5 мг/3 мг/6 мг/8 мг/12 мг; кросповидон – 6 мг/12 мг/24 мг/32 мг/48 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,5 мг/3 мг/6 мг/8 мг/12 мг; PROSOLV ® EASYtab SP - 69 мг/138 мг/276 мг/368 мг/552 мг.

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

Описание

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

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

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

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство.

КОД АТХ: **J05AE10**

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Дарунавир устойчив к мутациям, вызывающим резистентность к ингибиторам протеазы. Дарунавир не ингибирует ни одну из 13 исследованных клеточных протеаз человека.

Фармакокинетика

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

Абсорбция

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

Распределение

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

Метаболизм

В экспериментах in vitro на микросомах печени человека было показано, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир интенсивно метаболизируется в печени системой цитохрома P450, почти исключительно

изоферментом CYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ^{14}C-дарунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после однократного приема 400 мг дарунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного дарунавира. У человека идентифицировано по меньшей мере 3 окислительных метаболита дарунавира; активность всех этих метаболитов в отношении дикого типа ВИЧ составляла менее 1/10 от активности самого дарунавира.

Выведение

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

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

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

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

Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с применением нескольких доз дарунавира в комбинации с ритонавиром (600/100 мг) два раза в день было показано, что стабильные фармакокинетические параметры дарунавира у

пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью, n=8) и средней степенью тяжести нарушений функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью, n=8) были сравнимы с таковыми параметрами у здоровых лиц. У ВИЧ-инфицированных пациентов с легкой и средней степенью тяжести нарушений функции печени коррекции дозы дарунавира не требуется, применять дарунавир у данной категории пациентов следует с осторожностью. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени фармакокинетика дарунавира не изучалась. Тяжелая печеночная недостаточность является противопоказанием к назначению дарунавира.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дарунавиру или к любым компонентам препарата.
- Одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются преимущественно изоферментом цитохрома Р450 3А4, и повышение концентрации которых в плазме сопряжено с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных эффектов (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся антигистаминные препараты (астемизол, терфенадин), алфузозин, кветиапин, силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), рифампицин, седативные/снотворные средства (триазолам, мидазолам для перорального приема), стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд), препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), антиаритмические препараты (амиодарон, бепридил, хинидин, лидокаин для системного применения), ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы (симвастатин, ловастатин), нейролептики (пимозид, сертиндол). См.также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».
- Одновременный прием с комбинацией лопинавир/ритонавир (см. также раздел «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).
- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью).
- Детский возраст до 6 лет.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

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

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

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

Категория действия на плод по FDA — B.

Способ применения и дозы

Внутрь. Дарунавир всегда следует назначать в комбинации с низкой дозой ритонавира в качестве средства, улучшающего его фармакокинетические характеристики, а также в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Возможность назначения ритонавира должна быть рассмотрена до начала терапии дарунавиром/ ритонавиром. После начала терапии дарунавиром пациенты не должны изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом.

Дозировки 75 мг и 150 мг разработаны для применения в детской практике. У взрослых для достижения терапевтических доз данные дозировки требуют приема большого

количества таблеток, что с одной стороны затрудняет их проглатывание, с другой - может вызвать аллергические реакции из-за повышенного поступления вспомогательных веществ, содержащихся в таблетках, поэтому они должны применяться только при недоступности других дозировок.

Взрослые пациенты

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

* Мутации, вызывающие резистентность к дарунавиру: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84Vи L89V

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

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

Дети

Пациенты от 6 до 18 лет, ранее получавшие антиретровирусную терапию Рекомендуемая доза дарунавир/ритонавир для детей от 6 до 18 лет и массой тела не менее 20 кг зависит от массы тела (см. таблицу ниже) и не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых пациентов (600/100 мг 2 раза в сутки). Таблетки Кемерувир должны приниматься с ритонавиром 2 раза в сутки во время еды.

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

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

	раза в сутки
> 40 кг	600 мг дарунавира с 100 мг ритонавира 2 раза в сутки

Тип пищи не влияет на абсорбцию дарунавира. Ритонавир (100 мг) используется в качестве усилителя фармакокинетики дарунавира. В случае пропуска дозы дарунавира и/или ритонавира в течение 6 часов после обычного времени приема, следует принять назначенную дозу дарунавира и/или ритонавира как можно скорее. В случае, если после обычного времени приема препарата прошло более 6 часов, рекомендуется придерживаться установленной схемы приема препарата. Данные рекомендации основаны на 15-часовом периоде полувыведения дарунавира в присутствии ритонавира и установленном режиме приема препарата через каждые 12 часов.

Пациенты с нарушениями функции печени.

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

Пациенты с нарушениями функции почек.

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

Побочное действие

Наиболее частыми побочными эффектами (≥2%) средней или тяжелой степени (2 и более степени) являются диарея, гипертриглицеридемия, сыпь, тошнота, гиперхолестеринемия и головная боль. Наиболее частыми побочными эффектами тяжелой степени (3-4 степени) являются увеличение активности «печеночных» и панкреатических ферментов.

2,6% пациентов прекратили терапию в связи с возникновением побочных эффектов.

Информация о побочных эффектах у взрослых пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, при применении 600/100 мг дарунавир/ритонавир 2 раза в сутки приведена ниже.

Использована следующая классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10,000, <1/1000), очень редко (<1/10000).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:

Нечасто: тромбоцитопения, нейтропения, анемия, увеличение количества эозинофилов, лейкопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто: инфаркт миокарда, стенокардия, удлинение интервала QT, синусовая брадикардия, тахикардия, ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, «приливы» крови.

Со стороны органов дыхания:

Нечасто: одышка, кашель, носовое кровотечение, ринорея, першение в горле.

Со стороны системы пищеварения:

Очень часто: диарея.

Часто: тошнота, рвота, боли в области живота, повышение активности амилазы, диспепсия, вздутие живота, метеоризм.

Нечасто: панкреатит, гастрит, желудочно-пищеводный рефлюкс, стоматит, в т.ч. афтозный, кровавая рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в области живота, запор, увеличение активности липазы, отрыжка, нарушение чувствительности ротовой полости, хейлит, сухость слизистой оболочки губ, налет на языке.

Со стороны гепатобилиарной системы:

Часто: увеличение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Нечасто: гепатит, в т.ч. цитолитический, стеноз печеночной артерии, гепатомегалия, стеатоз печени, увеличение активности трансаминазы, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, увеличение содержания билирубина в крови.

Со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, периферическая нейропатия, головокружение.

Нечасто: обморок, судороги, апатия, парестезия, гипестезия, агевзия, дисгевзия, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, заторможенность, сонливость, нарушение фаз сна.

Психические нарушения:

Часто: бессонница.

Нечасто: депрессия, ощущение тревоги, спутанность сознания, дезориентация, беспокойство, перепады настроения, нарушения сна, необычные сновидения, кошмарные сновидения, снижение либидо.

Со стороны мочевыделительной системы:

Нечасто: почечная недостаточность (в т.ч. острая), нефролитиаз, увеличение концентрации креатинина, протеинурия, билирубинурия, дизурия, ноктурия, поллакиурия.

Редко: снижение клиренса креатинина.

Со стороны органа зрения:

Нечасто: нарушение зрения, гиперемия конъюктивы, сухость роговицы и конъюнктивы глаз.

Со стороны органа слуха:

Нечасто: вертиго.

Со стороны иммунной системы:

Нечасто: синдром восстановления иммунитета.

Со стороны эндокринной системы:

Нечасто: гипотиреоз, увеличение выработки стимулирующих гормонов щитовидной железы.

Со стороны кожи и мягких тканей:

Часто: сыпь (в т.ч. макулярная, макулопапулезная, папулезная, эритематозная и зудящая), зуд.

Нечасто: генерализованная сыпь, дерматит, в т.ч. аллергический, ангионевротический отек, крапивница, экзема, эритема, гипергидроз, ночная потливость, алопеция, акне, себоррейный дерматит, сухость кожи, изменение пигментации ногтей.

Редко: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, повреждения кожи, ксеродермия.

Выявлено в постмаркетинговом периоде: токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзентематозный пустулез.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

Нечасто: миалгия, мышечные спазмы, слабость мышц, артралгия, ригидность мышц, боли в конечностях, остеопороз, увеличение активности креатининфосфокиназы, остеонекроз.

Редко: артрит, тугоподвижность суставов, скелетно-мышечная скованность.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Нечасто: эректильная дисфункция, гинекомастия.

Метаболические нарушения и нарушения питания:

Часто: сахарный диабет, липодистрофия (в т.ч. липогипертрофия, липодистрофия, липоатрофия), гипертриглицеридемия, гиперхолестеролемия, гиперлипидемия

Нечасто: подагра, анорексия, снижение аппетита, уменьшение массы тела, увеличение массы тела, гипергликемия, инсулинорезистентность, снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение активности лактатдегидрогеназы крови.

Нарушения общего характера:

Часто: астения, усталость.

Нечасто: повышение температуры тела, боли в области груди, периферические отеки, чувство недомогания, озноб, ощущение жара, раздражительность, боли, патологическая сухость кожи.

Редко: озноб, плохое самочувствие, ксероз кожи.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Нечасто: вирус простого герпеса.

Частота, тип и степень тяжести побочных действий при применении дарунавира у детей и подростков сравнимы с таковыми у взрослых пациентов.

Побочные эффекты при комбинированной антиретровирусной терапии

Дерматологические реакции: возможно перераспределение жировой ткани организма (липодистрофия). Это перераспределение включает утрату периферической и лицевой подкожно-жировой ткани, увеличение количества интраабдоминального и висцерального жира, гипертрофию молочных желез и скопление жира в дорсоцервикальной области (образование жирового горба).

Со стороны обмена веществ: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулиновая резистентность, гипергликемия, гиперлактатемия.

Со стороны костно-мышечной системы: у пациентов, получавших ингибиторы протеазы, особенно в комбинации с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, возможны повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), миозит; редко – рабдомиолиз.

Инфекции: у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в период начальной комбинированной антиретровирусной терапии возможны воспалительные реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции.

ВИЧ-инфицированные пациенты с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита В и/или вирусом гепатита С

У ВИЧ-инфицированных пациентов с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита В и/или гепатита С лечение комбинацией дарунавир/ритонавир не сопровождается более высокой частотой побочных эффектов и изменений лабораторных показателей (по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без инфекции вирусом гепатита В и/или гепатита С). Фармакокинетика дарунавира и ритонавира у полиинфицированных пациентов была сходна с таковой у пациентов с моноинфекцией ВИЧ, за исключением повышения активности ферментов печени.

Передозировка

Данные об острой передозировке при приеме дарунавира в комбинации с ритонавиром у

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

Лечение: специфический антидот неизвестен. При передозировке следует проводить общую поддерживающую терапию с мониторированием основных физиологических показателей. Для выведения невсосавшегося препарата показано промывание желудка или очистительная клизма. Можно применять активированный уголь. Дарунавир в большой степени связывается с белками плазмы, поэтому он не удаляется в значительных количествах методом диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изофермента CYP3A4. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и других препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A4, может вызывать повышение концентраций таких препаратов в плазме, что, в свою очередь, может быть причиной усиления или пролонгирования их терапевтического эффекта, а также причиной появления побочных эффектов.

Дарунавир метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием препаратов, индуцирующих активность CYP3A4, может увеличить клиренс дарунавира, в результате этого уменьшится концентрация дарунавира в плазме. Одновременный прием дарунавира с ингибиторами CYP3A4 может уменьшить клиренс дарунавира, в результате этого увеличится концентрация дарунавира в плазме.

Комбинацию дарунавир/ритонавир не следует 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 антигистаминные препараты (астемизол, терфенадин), алфузозин, силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), седативные/снотворные средства (триазолам,мидазолам для перорального приема), стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд), антипсихотические препараты (пимозид, сертиндол, кветиапин) и алкалоиды спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин), антиаритмические средства (амиодарон, лидокаин (для системного применения), бепридил, хинидин).

Не рекомендуется применять комбинацию дарунавир/ритонавир одновременно с ловастатином или симвастатином , так как в присутствии комбинации

дарунавир/ритонавир возможно значимое повышение концентрации статинов в плазме, что может привести к развитию миопатии, в т.ч. рабдомиолиза.

Рифампицин является мощным индуктором изоферментов CYP450. Комбинацию дарунавир/ритонавир нельзя применять одновременно с рифампицином, поскольку в таких случаях возможно значимое снижение концентрации дарунавира в плазме. Следствием этого может быть утрата терапевтического эффекта дарунавира.

Не рекомендуется применять комбинацию дарунавир/ритонавир одновременно с комбинацией лопинавир/ритонавир, так как в присутствии лопинавира/ритонавира отмечается значимое снижение концентрации дарунавира в плазме.

Комбинацию дарунавир/ритонавир нельзя применять одновременно с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum), т.к. это может сопровождаться значимым снижением концентрации дарунавира в плазме, вследствие чего возможно исчезновение терапевтического эффекта препарата дарунавира.

Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и лекарственных средств, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP2D6 (например, флекаинид, пропафенон, метопролол), может привести к увеличению плазменных концентраций этих лекарственных средств (за счет ингибирования активности CYP2D6 ритонавиром), что, в свою очередь, может быть причиной усиления или пролонгирования их терапевтического эффекта, а также причиной развития побочных эффектов

Рекомендации по одновременному применению с другими антиретровирусными препаратами

Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

Диданозин. Комбинацию дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг 2) одновременно с диданозином можно применять без коррекции дозы. Т.к. 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 мг/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 (зидовудин, залцитабин, эмтрицитабин, ставудин, ламивудин и абакавир) выводятся преимущественно почками, поэтому вероятность их взаимодействия с комбинацией дарунавир/ритонавир ничтожно мала.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

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

Эфавиренз. Было проведено исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (300 мг/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 увеличилась на 21% при его одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. Это взаимодействие не является клинически значимым, поэтому комбинацию дарунавир/ритонавир и эфавиренз можно применять одновременно без коррекции доз препаратов.

Невирапин. Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/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, поэтому комбинацию дарунавир/ритонавир и невирапин можно применять одновременно без изменения их доз.

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

Ингибиторы протеазы

Ритонавир. В целом эффект оптимизации 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 два раза в сутки. Следовательно, препарат Кемерувир следует применять в комбинации с низкой дозой ритонавира в качестве усилителя фармакокинетики дарунавира.

Комбинация лопинавир/ритонавир. Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (1200 мг/100 мг два раза в сутки) или 1200 мг дарунавира без ритонавира и комбинацией лопинавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки или 533/133,3 мг два раза в сутки) показали, что в присутствии комбинации лопинавир/ритонавир отмечается уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) дарунавира на 40%. Не рекомендуется применять комбинацию лопинавир/ритонавир одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Саквинавир. Исследование взаимодействия дарунавира (400 мг два раза в сутки), саквинавира (1000 мг два раза в сутки) и ритонавира (100 мг два раза в сутки) показало, что в присутствии саквинавира и ритонавира отмечалось уменьшение AUC, минимальной и максимальной концентрации дарунавира на 26%, 42% и 17% соответственно. С другой стороны, комбинация дарунавир/ритонавир не оказывала значимого влияния на концентрации саквинавира в плазме. Не рекомендуется применять саквинавир одновременно с дарунавиром независимо от использования небольшой дополнительной дозы ритонавира.

Атазанавир. При исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) и атазанавиром (300 мг 1 раз в сутки) показано отсутствие значимого изменения концентраций дарунавира и атазанавира в плазме при их одновременном применении. Атазанавир можно применять одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Индинавир. При исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) и индинавиром (800 мг два раза в сутки) концентрация дарунавира в плазме увеличилась на 24% в присутствии индинавира и ритонавира. В присутствии комбинации дарунавир/ритонавир концентрация в плазме индинавира повысилась на 23%. При применении в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир дозу индинавира у пациентов, которые плохо переносят его, можно снижать с 800 мг два раза в сутки до 600 мг два 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 выше ингибиторы протеазы не рекомендуется применять одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Антагонисты рецепторов CCR5

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир маравирок следует назначать в дозе 150 мг 2 раза в сутки. В исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки) и маравироком (150 мг два раза в сутки) концентрация маравирока увеличивалась до 305%. Влияния маравирока на концентрацию дарунавира/ритонавира не отмечалось.

Ингибиторы интегразы

При одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир снижается AUC ралтегравира, клинически значимых отклонений фармакокинетических параметров дарунавира/ритонавира не отмечается. Коррекция дозы не требуется.

Рекомендации по одновременному применению с препаратами других классов

Антиаритмические средства (амиодарон, бепридил, хинидин, лидокаин для системного применения, флекаинид, пропафенон)

Комбинация дарунавир/ритонавир может увеличивать концентрации в плазме бепридила, лидокаина (при системном введении), хинидина, амиодарона, флекаинида, пропафенона. Данные антиаритмические средства противопоказаны для совместного применения с дарунавиром в комбинации с ритонавиром в связи с возможным развитием жизнеугрожающих сердечных аритмий.

Дигоксин

Во всех исследованиях взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки) и дигоксина в однократной дозе (400 мкг) было показано увеличение конечной концентрации дигоксина в плазме на 77%. Рекомендуется первоначально назначать минимальную дозу дигоксина и определять его концентрацию в сыворотке крови для получения желаемого клинического эффекта при одновременном назначении с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Антикоагулянты

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

Противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин)

Фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин являются индукторами изоферментов CYP450. Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с указанными препаратами, поскольку это может вызывать клинически значимое снижение

концентрации дарунавира в плазме и, следовательно, уменьшение его терапевтического эффекта.

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки) и карбамазепином (200 мг два 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 назначения комбинации дарунавир/ритонавир и карбамазепина следует контролировать состояние пациентов в связи с возможностью развития побочных эффектов карбамазепина. Следует контролировать концентрацию карбамазепина в плазме крови и корректировать его дозу в соответствии с клиническими проявлениями. Таким образом, дозы карбамазепина могут быть уменьшены на 25-50% при совместном назначении с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Антидепрессанты (тразодон, дезипрамин)

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с тразодоном и дезипрамином возможно увеличение концентрации тразодона и дезипрамина в плазме. Это может вызвать такие побочные эффекты, как тошнота, головокружение, артериальная гипотензию, обморок. В случае необходимости совместного применения указанных препаратов и комбинации дарунавир/ритонавир требуется осторожность, следует рассмотреть возможность применения тразодона и дезипрамина в меньших дозах.

Бензодиазепины (мидазолам парентерально)

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с парентерально вводимым мидазоламом может привести к увеличению концентрации мидазолама в плазме. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и внутривенное введение мидазолама следует проводить в палатах интенсивной терапии или в условиях реанимационного отделения с целью своевременного проведения клинического мониторинга и адекватного лечения в случае угнетения дыхания и/или длительной седации. Следует рассмотреть возможность снижения дозы мидазолама, особенно в случае длительной терапии. Применение комбинации дарунавир/ритонавир с пероральным мидазоламом противопоказано.

Антипсихотические препараты

Рисперидон, тиоридазин

При совместном применении указанных нейролептиков с комбинацией дарунавир/ритонавир их концентрации в плазме могут увеличиваться. Поэтому при

одновременном применении следует снижать дозы антипсихотических препаратов (нейролептиков).

Пимозид

Дарунавир/ритонавир может вызывать увеличение экспозиции пимозида и удлинение интервала QT. Пимозид противопоказан к применению у пациентов, принимающих комбинацию дарунавир/ритонавир, в связи с высоким риском развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма (см. раздел «Противопоказания»).

Сертиндол

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с сертиндолом возможно увеличение концентрации сертиндола в плазме. Поэтому сертиндол не рекомендуется применять одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир из-за потенциальной опасности удлинения интервала QT и развития нарушений сердечного ритма (см. раздел «Противопоказания»).

Кветиапин

При одновременном применении с дарунавиром / ритонавиром возможно повышение концентрации кветиапина в плазме (за счет ингибирования CYP3A). В связи с возможным усилением токсических эффектов кветиапина и риском развития комы одновременный прием кветиапина и комбинации дарунавир/ритонавир противопоказан.

Противомалярийные препараты

При исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки) и комбинацией артеметер/ лумефантрин (80 мг/ 480 мг, 6 доз, принимаемых в 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов) было показано увеличение воздействия лумефантрина в 2,75 раза, в то время как воздействие дарунавира не изменялось. Воздействие артеметера и его активного метаболита дигидроартемизинина уменьшалось на 16 % и 18 % соответственно. Комбинация артеметер/лумефантрин и дарунавир может применяться без коррекции доз. Однако из-за увеличения воздействия лумефантрина данная комбинация должна использоваться с осторожностью.

Колхицин

При одновременном применении колхицина с комбинацией дарунавир/ритонавир может увеличиваться концентрация колхицина в плазме крови. Рекомендуется следующая схема изменения дозы колхицина. Для терапии обострений подагры у пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир, рекомендуемая доза колхицина составляет 0,6 мг, сопровождаемая - 0,3 мг через 1 час. Курс лечения следует повторить не раньше, чем через 3 дня. Для профилактики обострений подагры 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 один раз в день (или 0,3 мг два раза в день). Пациентам со сниженной функцией почек или печени не следует назначать колхицин одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

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

Кларитромицин

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) и кларитромицином (500 мг два раза в сутки) показало, что концентрация кларитромицина в плазме увеличивалась на 57%, тогда как концентрация дарунавира оставалась без изменений. У пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется снижать дозу кларитромицина.

Дексаметазон

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

Бозентан

При одновременном применении бозентана и комбинации дарунавир/ритонавир может увеличиться концентрация бозентана в плазме крови. 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 часов 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 каждый день или через день в зависимости от индивидуальной переносимости.

Флутиказона пропионат, будесонид

При одновременном применении ингаляционного флутиказона пропионата и комбинации дарунавир/ритонавир возможно повышение концентрации флутиказона пропионата в

плазме крови. Аналогичное взаимодействие может наблюдаться при применении других кортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, например будесонида. Целесообразно применять препараты, альтернативные флутиказона пропионату, не являющиеся субстратом изофермента CYP3A4 (например, беклометазон).

Противовирусные препараты прямого действия

Ингибиторы NS 3-4 А протеазы гепатита С

Боцепревир

В исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки) и боцепревиром (800 мг три раза в сутки) воздействие дарунавира уменьшалось на 44 %, а воздействие боцепревира уменьшалось на 32 %. Таким образом не рекомендуется применять комбинацию дарунавир/ритонавир одновременно с боцепревиром.

Телапревир

В исследованиях взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки) и телапревиром (750 мг каждые 8 часов) воздействие дарунавира уменьшалось на 40 %, а воздействие телапревира уменьшалось на 35 %. Не рекомендуется применять комбинацию дарунавир/ритонавир одновременно с телапревиром.

Препараты из группы статинов

В метаболизме статинов, таких как симвастатин, розувастатин и ловастатин, большую роль играет изофермент CYP3A4, поэтому их концентрации в плазме могут существенно увеличиваться при применении одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир. Статины в повышенных концентрациях способны вызывать миопатию, включая рабдомиолиз.

Не рекомендуется применять комбинацию дарунавир/ритонавир одновременно с ловастатином или симвастатином.

Исследование взаимодействия между аторвастатином (10 мг 1 раз в сутки) и комбинацией дарунавир/ритонавир (300 мг/100 мг два 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 мг/100 мг два 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

назначения 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 розувастатином (10 мг) и комбинацией дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг) выявило увеличение концентрации розувастатина. При необходимости совместного назначения розувастатина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется начинать прием розувастатина с наименьшей дозы. Затем дозу розувастатина можно постепенно увеличивать до появления клинического эффекта, постоянно контролируя безопасность терапии.

Антагонисты гистаминовых Н2-рецепторов и ингибиторы протонового насоса

Применение омепразола (20 мг 1 раз в сутки) или ранитидиниа (150 мг два раза в сутки) одновременно с комбинацией дарунанир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) не оказывало влияния на концентрацию дарунавира в плазме. Учитывая это, комбинацию дарунавир/ритонавир можно применять одновременно с антагонистами гистаминовых Н2-рецепторов и ингибиторами протонового насоса без изменения дозы любого из указанных препаратов.

Ингаляционные бета-адреномиметики (сальметерол)

Одновременное применение сальметерола и комбинации дарунанир/ритонавир не рекомендуется, т.к. может увеличиться риск возникновения побочных эффектов сальметерола со стороны сердечно-сосудистой системы, в т.ч. удлинение интервала QT, учащенное сердцебиение и синусовая тахикардия.

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 иммунодепрессанта в плазме.

Кетоконазол, итраконазол и вориконазол

Кетоконазол, итраконазол и вориконазол являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, а также его субстратами. Системное применение кетоконазола, итраконазола и вориконазола одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир может приводить к повышению концентраций дарунавира в плазме. С другой стороны, эта комбинация может повышать концентрации в плазме кетоконазола или итраконазола. Это было подтверждено исследованием взаимодействия между кетоконазолом (200 мг два раза в сутки) и комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два 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. Концентрации вориконазола в плазме могут снижаться при совместном применении с даруновиром/ритонавиром. Вориконазол не следует применять одновременно с даруновиром/ритонавиром, одновременное применение возможно только в том случае, если потенциальная польза от применения вориконазола превышает потенциальный риск.

Клотримазол

Взаимодействие комбинации дарунавир/ритонавир с клотримазолом не изучалось. При одновременном применении клотримазола и дарунавира, и низких доз ритонавира может наблюдаться увеличение концентрации дарунавира в плазме. При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и клотримазола следует соблюдать осторожность и проводить клинический мониторинг.

Бета-адреноблокаторы (метопролол, тимолол)

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с бета-адреноблокаторами возможно увеличение концентрации бета-адреноблокаторов. 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 мг/100 мг два 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 комбинацией дарунавир/ритонавир не требуется. Однако рекомендуется проводить клинический мониторинг, т.к. 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%. Коррекция дозы бупренорфина не требовалась. При совместном приеме комбинации дарунавир/ритонавир и бупренорфина рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг.

Эстрогеносодержащие пероральные контрацептивные средства

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

Ингибиторы фосфодиэстэразы типа 5 (ФДЭ-5)

При терапии эректильной дисфункции

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 мг/100 мг два раза в сутки). Концентрации силденафила оказались сходными в обеих ситуациях. Требуется осторожность при одновременном применении ингибиторов ФДЭ-5 для терапии эректильной дисфункции и комбинации дарунавир/ритонавир. При необходимости применения комбинации дарунавир/ритонавир 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.

При терапии легочной артериальной гипертензии

Безопасная и эффективная доза силденафила для терапии легочной артериальной гипертензии 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 тадалофилом при одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир требуется коррекция доз тадалафила. Для пациентов, получающих комбинацию дарунавир/ритонавир минимум в течение одной недели, начальная доза тадалафила должна составлять 20 мг один раз в сутки с возможным увеличением до 40 мг один раз в сутки на основании индивидуальной переносимости. Для пациентов, принимающих тадалафил и начинающих терапию комбинацией дарунавир/ ритонавир, рекомендуется отменить тадалафил по крайней мере за 24 часа до начала терапии комбинацией дарунавир/ ритонавир. Следует избегать одновременного применения тадалафила в течение первой недели лечения комбинацией дарунавир/ ритонавир. Через 1 неделю после начала терапии комбинацией дарунавир/ ритонавир следует возобновить прием тадалафила в дозировке 20 мг один раз в сутки с

возможным увеличением до 40 мг один раз в сутки на основании индивидуальной переносимости.

Рифабутин

Рифабутин является индуктором и субстратом изоферментов CYP450. При изучении взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки) и рифабутина (150 мг через день) наблюдалось увеличение концентрации дарунавира на 57%. 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 рифабутина в дозе 300 мг 1 раз в сутки и 150 мг через день в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки), а также увеличение концентрации активного метаболита 25-О-дезацетилрифабутина. При назначении такой комбинации требуется уменьшение дозы рифабутина на 75% от обычной дозы 300 мг в сутки и повышенный контроль побочных эффектов рифабутина.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Исследование взаимодействия между пароксетином (20 мг 1 раз в сутки) или сертралином (50 мг 1 раз в сутки) и комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два 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. При необходимости одновременного применения с комбинацией дарунавир/ритонавир следует тщательно подбирать дозы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина 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.

Особые указания

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

печени, они чаще страдают сопутствующими заболеваниями, либо получают сопутствующую терапию.

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

Кожные реакции тяжелой степени

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

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

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

Сыпь чаще наблюдалась у пациентов, принимающих одновременно ралтегравир и комбинацию дарунавир/ритонавир по сравнению с пациентами, получавшими по отдельности ралтегравир и комбинацию дарунавир/ритонавир. Сыпь, возникновение которой связывали с приемом препарата, возникала с одинаковой частотой во всех трех группах. Сыпь была легкой или умеренной степени тяжести и не ограничивала терапию. Сыпь не была причиной отмены терапии.

Дарунавир содержит сульфонамидную группу. У пациентов с аллергией на сульфонамиды дарунавир следует применять с осторожностью. В клинических исследованиях

комбинации дарунавир/ритонавир степень и частота возникновения сыпи были одинаковы как у пациентов с аллергией на сульфонамиды в анамнезе, так и без нее.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Гепатотоксичность

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с гемофилией

Имеются сообщения об усилении кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз, у пациентов с гемофилией типа А и В, получавших лечение ингибиторами

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

Гипергликемия

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

Липодистрофия

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

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии может появляться воспалительный ответ организма на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, который вызывает серьезные клинические осложнения или ухудшение симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в первые недели или месяцы применения комбинированной антиретровирусной терапии. Возможно развитие цитомегаловирусного ретинита, генерализованных и/или местных микобактериальных инфекций и пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii. Необходимо определять тяжесть любых симптомов воспаления и проводить соответствующую терапию. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления

иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

Остеонекроз

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами

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

Форма выпуска

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

Первичная упаковка лекарственного препарата. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 60, 100, 120, 240, 360, 480 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеющиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

ОАО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: Россия, 664007,

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

Адрес производственной площадки: Россия, 664040,

г. Иркутск ул. Р. Люксембург 184.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ОАО "Фармасинтез", Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р.Люксембург 184, тел.: (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25.

Генеральный директор А.В. Кейко

ОАО «Фармасинтез» «____»_____ 2013 г.