МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП 002329 · 131113

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПРЕЗИСТА® (PREZISTA®)

Регистрационный номер –

Торговое название препарата – ПРЕЗИСТА®

Международное непатентованное название – дарунавир

Лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:

Действующее вещество:

Дарунавира этанолат 867,28 мг (в пересчете на дарунавир – 800 мг)

Вспомогательные вещества:

ядро: гипромеллоза 2910 – 13,20 мг, силиконизированная целлюлоза микрокристаллическая – 177,72 мг, кросповидон – 33,00 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 3,30 мг, магния стеарат – 5,50 мг; пленочная оболочка: ОПАДРАЙ™ II темно-красный 85F150004 – 44,00 мг.

В состав ОПАДРАЙ® II темно-красный 85F150004 входит частично гидролизованный поливиниловый спирт 40,000 % масс., Макрогол 3350 (Макрогол 4000) 20,200 % масс., титана диоксид 8,850 % масс., тальк 14,800 % масс., железа оксид красный Е172 16,150 % масс.

Описание

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, с гравировкой на одной из сторон «800», а на другой – «Т».

На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа – противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ – J05AE10

иммунодефицита человека I-го типа (ВИЧ-1). Препарат избирательно ингибирует расщепление полипротеинов Gag-Pol ВИЧ в инфицированных вирусами клетках, предотвращая образование полноценных вирусных частиц.

Дарунавир прочно связывается с протеазой ВИЧ-1 (K_D $4,5\times10^{-12}$ М). Дарунавир устойчив к эффектам мутаций, вызывающим резистентность к ингибиторам протеазы. Дарунавир не ингибирует ни одну из 13 исследованных клеточных протеаз человека.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства дарунавира, применявшегося в комбинации с ритонавиром, изучались у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Концентрации дарунавира в плазме были выше у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, чем у здоровых людей. Это различие можно объяснить более высокими концентрациями альфа-1-кислого гликопротеина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, что приводит к увеличению количества дарунавира, связанного с альфа-1-кислым гликопротеином плазмы. Дарунавир метаболизируется в основном изоферментами CYP3A. Ритонавир ингибирует изоферменты CYP3A печени и, тем самым, существенно повышает концентрацию дарунавира в плазме.

Всасывание

После приема внутрь дарунавир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация дарунавира в плазме в присутствии низкой дозы ритонавира достигается через 2,5 – 4,0 ч. Абсолютная биодоступность одной дозы дарунавира (600 мг) при приеме внутрь составила около 37% и увеличилась примерно до 82% в присутствии ритонавира (100 мг два раза в сутки). Общее влияние ритонавира на биодоступность дарунавира состояло в примерно 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после одного приема внутрь 600 мг дарунавира в комбинации с ритонавиром (100 мг два раза в сутки).

При приеме натощак относительная биодоступность дарунавира в присутствии низкой дозы ритонавира была на 30% ниже, чем при приеме во время еды. Следовательно, препарат ПРЕЗИСТА® нужно принимать вместе с ритонавиром во время еды. Характер пищи не влиял на концентрации дарунавира в плазме.

Распределение

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

Метаболизм

В экспериментах *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир метаболизируется преимущественно в печени системой цитохрома P450, почти исключительно изоферментом CYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ^{14}C-дарунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после одного приема 400 мг дарунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного дарунавира. У человека идентифицировано по меньшей мере 3 окислительных метаболита дарунавира; активность всех этих метаболитов в отношении дикого типа ВИЧ составляла менее 1/10 от активности самого дарунавира.

Выведение

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

Особые группы пациентов

Дети

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

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у детей в возрасте от 3 до 6 лет и массой от 10 кг до 20 кг сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки.

Пожилые пациенты

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

Половые различия

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

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дарунавиру или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Одновременный прием с препаратами, клиренс которых преимущественно определяется изоферментом цитохрома P450 CYP3A4, и повышение концентрации которых в плазме сопряжено с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных эффектов (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся астемизол, алфузозин, силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), терфенадин, мидазолам, рифампицин, триазолам, цизаприд, пимозид, препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин) (см. также раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).
- Детский возраст до 18 лет (для данной дозировки).

С осторожностью

- У пациентов с нарушениями функции печени.
- У пациентов с аллергией к сульфонамидам.

Применение при беременности и лактации

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

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

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат ПРЕЗИСТА® всегда следует назначать в комбинации с низкой дозой ритонавира в качестве средства, улучшающего его фармакокинетические характеристики, а также в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Возможность назначения ритонавира должна быть рассмотрена до начала терапии комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.

После начала терапии препаратом ПРЕЗИСТА® пациенты не должны изменять или прекращать терапию без консультации с лечащим врачом.

Взрослые пациенты:

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

* Мутации, вызывающие резистентность к дарунавиру: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

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

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

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

Пациенты с нарушениями функции печени.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Информация по применению комбинированной терапии ПРЕЗИСТА®/ритонавир при тяжелых нарушениях функции печени отсутствует; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир необходимо с осторожностью назначать у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Пациенты с нарушениями функции почек.

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

Пропуск приема комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир

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

Если опоздание в приеме комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир составило более 12 часов, пропущенную дозу принимать не следует; следующая доза принимается в обычное время.

Побочное действие

Большинство побочных эффектов выражены в умеренной степени. Наиболее частыми побочными эффектами (≥ 5%) средней или тяжелой степени (2-4 степени) являются диарея, гипертриглицеридемия, гиперхолестеролемия, тошнота, боль в животе, рвота, липодистрофия, увеличение уровня ферментов печени, сыпь и головная боль. Наиболее частыми побочными эффектами (≥ 1%) тяжелой степени (3-4 степени) являются липодистрофия и изменение лабораторных показателей крови. Другие побочные эффекты 3-4 степени тяжести наблюдались менее чем у 1% пациентов.

2,3% пациентов прекратили терапию в связи с возникновением побочных эффектов.

Информация о побочных эффектах 2-4 степени тяжести у взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, при применении 800/100 мг ПРЕЗИСТА®/ритонавир 1 раз в сутки приведена ниже. Данные представлены в сравнении с применением комбинации лопинавир/ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки.

Система органов	ПРЕЗИСТА®/ ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки	лопинавир/ ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки
Со стороны нервной системы:		
головная боль	6,7%	5,5%
Со стороны желудочно-кишечного тракта:		
боли в области живота	5,8%	6,1%
острый панкреатит	0,6%	0,6%
диарея	8,7%	15,9%
диспепсия	0,3%	0,3%
метеоризм	0,9%	0,9%
тошнота	4,1%	3,8%
рвота	2,0%	3,5%
Со стороны кожи и подкожной клетчатки:		
ангионевротический отёк*	0,6%	0%
липодистрофия (в т.ч. липогипертрофия и липоатрофия)	0,9%	1,7%
зуд	1,2%	0,9%
сыпь	2,9%	4,6%
синдром Стивенса-Джонсона	0,3%	0%
крапивница*	1,2%	0,6%
токсический эпидермальный некролиз*	очень редко	0%

острый генерализованный экзантематозный пустулез*	очень редко	0%
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: миалгия остеонекроз*	 0,6% 0,3%	 1,4% 0%
Метаболические нарушения и нарушения питания: анорексия сахарный диабет	 1,5% 0,6%	 0,9% 0,9%
Нарушения общего характера: астения усталость	 0,9% 0,9%	 0% 2,9%
Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность* (к лекарственным препаратам) синдром иммунной реактивации	 0,6% 0,3%	 1,4% 0,3%
Со стороны гепатобилиарного тракта: острый гепатит	 0,3%	 0,9%
Психические расстройства: аномальные сновидения	 0,3%	 0,3%

* Выявлено в пострегистрационном периоде

Изменения лабораторных показателей 2-4 степени у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, при применении 800/100 мг ПРЕЗИСТА®/ритонавир 1 раз в сутки приведены в таблице ниже:

Лабораторный показатель	ПРЕЗИСТА®/ Ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки	лопинавир/ ритонавир 800/200 мг 1 раз в сутки
Аланинаминотрансфераза (АЛТ): в 2,5 – 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 2) в 5,0 – 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 3) в более 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 4)	 8,8% 2,9% 0,9%	 9,4% 3,5% 2,9%
Аспартатаминотрансфераза (АСТ): в 2,5 – 5,0 раз выше верхней границы	7,3%	9,9%

нормы (степень 2) в 5,0 – 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 3) в более 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 4)	4,4% 1,2%	2,3% 2,6%
Щелочная фосфатаза: в 2,5 – 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 2) в 5,0 – 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 3) в более 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 4)	1,5% 0% 0%	1,5% 0,6% 0%
Триглицериды: 500-750 мг/дл (степень 2) 751-1200 мг/дл (степень 3) более 1200 мг/дл (степень 4)	2,6% 1,8% 1,5%	9,9% 5,0% 1,2%
Общий холестерин: 240-300 мг/дл (степень 2) более 300 мг/дл (степень 3)	22,9% 1,5%	27,1% 5,5%
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП): холестерин 160-190 мг/дл (степень 2) более 190 мг/дл (степень 3)	14,1% 8,8%	12,3% 6,1%
Глюкоза: 126-250 мг/дл (степень 2) 251-500 мг/дл (степень 3) более 500 мг/дл (степень 4)	10,8% 1,2% 0%	9,6% 0,3% 0%
Панкреатическая липаза: в 1,5 – 3,0 раза выше верхней границы нормы (степень 2) в 3,0 – 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 3) в более 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 4)	2,6% 0,6% 0%	1,7% 1,2% 0,9%
Панкреатическая амилаза: в 1,5 – 2,0 раза выше верхней границы нормы (степень 2) в 2,0 – 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 3)	4,7% 4,7%	2,3% 4,1%

в более 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 4)	0%	0,69%

Информация о побочных эффектах 2-4 степени у взрослых пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, при применении 600/100 мг ПРЕЗИСТА®/ритонавир 2 раза в сутки приведена ниже. Данные представлены в сравнении с применением комбинации лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки.

Система органов	ПРЕЗИСТА®/ ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки	лопинавир/ ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки
Со стороны нервной системы:		
головная боль	2,7%	3,0%
Со стороны ЖКТ:		
тяжесть в животе	2,0%	0,3%
боли в области живота	5,7%	2,7%
острый панкреатит	0,3%	0,3%
диарея	14,4%	19,9%
диспепсия	2,0%	1,0%
метеоризм	0,3%	1,0%
тошнота	7,0%	6,4%
рвота	5,4%	2,7%
Со стороны кожи и подкожной клетчатки:		
липодистрофия (в т.ч. липогипертрофия и липоатрофия)	5,4%	4,4%
зуд	1,0%	1,0%
сыпь	5,0%	2,0%
крапивница*	0,3%	0%
токсический эпидермальный некролиз*	очень редко	0%
острый генерализованный экзантематозный пустулез*	очень редко	0%
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:		
миалгия	1,0%	0,7%
остеонекроз*	0,4%	0 %
Метаболические нарушения и нарушения питания:		

анорексия сахарный диабет	1,7% 1,7%	2,0% 0,3%
Нарушения общего характера: астения усталость	 3,4% 2,0%	 1,0% 1,3%
Со стороны иммунной системы: синдром иммунной реактивации	 0,3%	 0%
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия	 0,3%	 0,3%
Психические расстройства: аномальные сновидения	 0,7%	 0%

* Выявлено в пострегистрационном периоде

Изменения лабораторных показателей, 2-4 степени у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, при применении 600/100 мг ПРЕЗИСТА®/ритонавир 1 раз в сутки приведены в таблице ниже:

Лабораторный показатель	ПРЕЗИСТА®/ ритонавир 600/100 мг 2 раза в сутки	лопинавир/ ритонавир 400/100 мг 2 раза в сутки
Аланинаминотрансфераза (АЛТ): в 2,5 – 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 2) в 5,0 – 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 3) в более 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 4)	 6,9% 2,4% 1,0%	 4,8% 2,4% 1,7%
Аспартатаминотрансфераза (АСТ): в 2,5 – 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 2) в 5,0 – 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 3) в более 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 4)	 5,5% 2,4% 0,7%	 6,2% 1,7% 1,7%
Щелочная фосфатаза: в 2,5 – 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 2) в 5,0 – 10,0 раз выше верхней границы	 0,3% 0,3%	 0% 0,3%

нормы (степень 3) в более 10,0 раз выше верхней границы нормы (степень 4)	0%	0%
Триглицериды: 500-750 мг/дл (степень 2) 751-1200 мг/дл (степень 3) более 1200 мг/дл (степень 4)	 10,4% 6,9% 3,1%	 11,4% 9,7% 6,2%
Общий холестерин: 240-300 мг/дл (степень 2) более 300 мг/дл (степень 3)	 24,9% 9,7%	 23,2% 13,5%
ЛПНП холестерин: 160-190 мг/дл (степень 2) более 190 мг/дл (степень 3)	 14,4% 7,7%	 13,5% 9,3%
Глюкоза: 126-250 мг/дл (степень 2) 251-500 мг/дл (степень 3) более 500 мг/дл (степень 4)	 10,0% 1,4% 0,3%	 11,4% 0,3% 0%
Панкреатическая липаза: в 1,5 – 3,0 раза выше верхней границы нормы (степень 2) в 3,0 – 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 3) в более 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 4)	 2,8% 2,1% 0,3%	 3,5% 0,3% 0%
Панкреатическая амилаза: в 1,5 – 2,0 раза выше верхней границы нормы (степень 2) в 2,0 – 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 3) в более 5,0 раз выше верхней границы нормы (степень 4)	 6,2% 6,6% 0%	 7,3% 2,8% 0%

Побочные эффекты при комбинированной антиретровирусной терапии

У ВИЧ-инфицированных пациентов комбинированная антиретровирусная терапия может сопровождаться перераспределением жировой ткани организма (липодистрофией). 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).

Комбинированная антиретровирусная терапия может также вызывать следующие метаболические нарушения: гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, инсулиновую

резистентность, гипергликемию и гиперлактатемию.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в период начальной комбинированной антиретровирусной терапии могут возникать воспалительные реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции.

У пациентов с гемофилией, получающих терапию ингибиторами протеазы, возможно возникновение спонтанных кровотечений.

У пациентов, получавших ингибиторы протеазы, особенно в комбинации с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, может повышаться уровень креатинфосфокиназы, возникать миалгия, миозит и, редко, рабдомиолиз.

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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир не сопровождается более высокой частотой побочных эффектов и изменением лабораторных показателей (по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без инфекции вирусом гепатита В и/или гепатита С), за исключением повышения уровня ферментов печени. Фармакокинетика дарунавира и ритонавира у полиинфицированных пациентов была сходна с таковой у пациентов с моноинфекцией ВИЧ.

Передозировка

Сведения об острой передозировке при приеме препарата ПРЕЗИСТА® 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 ПРЕЗИСТА® в комбинации с ритонавиром, при этом неблагоприятных эффектов не отмечено.

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. Может применяться активированный уголь. Дарунавир преимущественно связывается с белками плазмы, поэтому значимое удаление активной субстанции методом диализа маловероятно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изофермента CYP3A. Одновременное применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A, 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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир не следует применять одновременно с препаратами, клиренс которых во многом определяется изоферментом CYP3A и повышенные концентрации которых в плазме могут вызывать серьезные и/или угрожающие жизни побочные эффекты (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся астемизол, алфузозин,

силденафил (применяющийся для терапии легочной артериальной гипертензии), терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, примозид и алкалоиды спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин).

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

Комбинацию ПРЕЗИСТА®/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 препарата ПРЕЗИСТА®.

Рекомендации по одновременному применению с другими антиретровирусными препаратами

Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

Диданозин

Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в день) одновременно с диданозином может использоваться без коррекции дозы.

Так как диданозин рекомендуется применять натощак, его можно принимать за 1 ч до или через 2 ч после приема комбинации ПРЕЗИСТА®/ 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 два 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 ПРЕЗИСТА®/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 комбинацией дарунавир/ритонавир ничтожно мала.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Этравирин

При изучении взаимодействия комбинации ПРЕЗИСТА®/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 ПРЕЗИСТА®/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 мг/100 мг два раза в сутки) и эфавирензом (600 мг один раз в сутки). В присутствии

эфавиренза наблюдалось снижение концентрации 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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир и эфавиренз можно применять одновременно без коррекции доз препаратов.

Невирапин

Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) и невирапином (200 мг два 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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир (800 мг/100 мг один раз в сутки) с рилпивирином (150 мг один раз в сутки) не показали клинически значимого влияния на концентрацию дарунавира. Концентрация рилпивирина увеличилась на 130% при одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Это взаимодействие считается клинически незначимым, и поэтому комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир и рилпивирин можно применять одновременно без изменения их доз.

Ингибиторы протеазы

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 два раза в сутки. Следовательно, препарат ПРЕЗИСТА® необходимо применять в комбинации с низкой дозой ритонавира для увеличения биодоступности 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 533мг/133,3мг два раза в сутки) показали, что в присутствии комбинации лопинавир/ритонавир концентрация дарунавира в плазме уменьшилась на 40%. Не рекомендуется применять комбинацию лопинавир/ритонавир одновременно с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ 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 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 ПРЕЗИСТА® независимо от

использования небольшой дополнительной дозы ритонавира.

Атазанавир

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) и атазанавиром (300 мг один 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 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 использовании в сочетании с комбинацией ПРЕЗИСТА®/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 ПРЕЗИСТА®/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.

Антагонисты рецепторов CCR5

При одновременном применении комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир маравирок должен назначаться в дозировке 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 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

Антиаритмические средства (бепридил, системный лидокаин, хинидин, амиодарон, флекаинид, пропафенон)

Комбинация ПРЕЗИСТА®/ритонавир может увеличивать концентрации в сыворотке бепридила, лидокаина, хинидина, амиодарона, флекаинида и пропафенона. При одновременном применении указанной комбинации и перечисленных антиаритмических средств рекомендуется соблюдать осторожность и, по возможности, проводить мониторинг концентраций этих средств в плазме.

Дигоксин

Во всех исследованиях по взаимодействию комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в день) 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 назначении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.

Антикоагулянты

Комбинация ПРЕЗИСТА®/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 ПРЕЗИСТА®/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 ПРЕЗИСТА®/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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир не требуется. При необходимости одновременного назначения комбинации ПРЕЗИСТА®/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 назначении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.

Противомалярийные препараты

При исследовании взаимодействия между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в день) и комбинацией артеметер/лумефантрин (80/480 мг, 6 доз, принимаемых 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, уменьшалось на 16% и 18% соответственно. Комбинация препарата ПРЕЗИСТА® и артеметер/лумефантрин может использоваться без коррекции доз. Однако из-за увеличения концентрации лумефантрина, данная комбинация должна использоваться с осторожностью.

Антидепрессанты (тразодон, дезипрамин)

Совместное применение ПРЕЗИСТА®/ритонавира с тразодоном и дезипрамином может привести к увеличению концентрации тразодона и дезипрамина в плазме. Это может вызвать такие побочные эффекты, как тошнота, головокружение, гипотензию, обморок. В случае необходимости совместного применения указанных препаратов и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир следует соблюдать осторожность и рассмотреть возможность применения меньших доз тразодона и дезипрамина.

Бензодиазепины (мидазолам парентерально)

Совместное применение ПРЕЗИСТА®/ритонавира с парентерально вводимым мидазоламом может привести к увеличению концентрации мидазолама в плазме. При совместном применении

следует проводить тщательный клинический мониторинг и принимать срочные меры в случае угнетения дыхания или длительной седации. Следует рассмотреть возможность снижения дозы мидазолама, особенно в случае длительной терапии.

Применение ПРЕЗИСТА®/ритонавира с пероральным мидазоламом противопоказано.

Нейролептики (рисперидон, тиоризадин)

При совместном применении нейролептиков с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавиром их концентрации в плазме могут увеличиваться, вследствие чего при совместном применении следует снижать дозы нейролептиков.

Колхицин

При совместном применении колхицина с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир может увеличиваться концентрация колхицина в плазме. Рекомендуется следующая схема изменения дозы колхицина. Для терапии обострений подагры для пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, рекомендуемая доза колхицина составляет 0,6 мг, с последующим приёмом 0,3 мг через 1 час. Курс лечения следует повторить не раньше, чем через 3 дня. Для профилактики обострений для пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир, рекомендуемая доза колхицина составляет 0,3 мг каждый день или через день. Для терапии семейной средиземноморской лихорадки для пациентов, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/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 при совместном применении с ПРЕЗИСТА®/ритонавиром.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Концентрации в плазме блокаторов медленных кальциевых каналов (например, фелодипина, нифедипина, никардипина) могут повышаться при их одновременном применении с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. В таких случаях 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 CYP3A 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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир может увеличиваться концентрация бозентана в плазме. Пациентам, получающим комбинацию ПРЕЗИСТА®/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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир, рекомендуется отменить бозентан по крайней мере за 36 часов до начала терапии ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Минимум через 10 дней после начала терапии комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир следует продолжить прием бозентана в дозировке 62,5 мг каждый день или через день в зависимости от индивидуальной переносимости.

Флутиказон, будесонид

При одновременном применении ингаляционного флутиказона и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир концентрация флутиказона в плазме может увеличиваться. Аналогичное взаимодействие может наблюдаться при применении других кортикостероидов, метаболизируемых ферментом Р450 3А, например будесонида. Целесообразно использовать препараты, альтернативные флутиказону, не являющиеся субстратом CYP3A4 (например, беклометазон).

Противовирусные препараты прямого действия

Ингибиторы NS3-4A протеазы гепатита С

Боцепревир

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

Телапревир

В исследованиях взаимодействия между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600 мг/100 мг два раза в сутки) с телапревиром (750 мг каждые 8 часов), концентрация дарунавира уменьшалась на 40 %, а концентрация телапревира уменьшалась на 35%. Не рекомендуется одновременный прием комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с телапревиром.

Препараты из группы статинов

В метаболизме статинов, таких как симвастатин, розувастин и ловастатин, большую роль играет изофермент CYP3A, поэтому их концентрации в плазме могут существенно увеличиваться при использовании одновременно с комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Повышенные концентрации статинов могут вызывать миопатию, включая рабдомиолиз. Учитывая сказанное, не рекомендуется применять комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир одновременно с ловастатином, розувастином или симвастатином.

Исследование взаимодействия между аторвастатином (10 мг один 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 один раз в сутки). При необходимости одновременного применения аторвастатина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется начинать с дозы аторвастатина 10 мг один 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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуется начинать прием правастатина с минимальных возможных доз и увеличивать дозы до появления клинического эффекта, контролируя проявление побочных эффектов препарата.

Исследование взаимодействия между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600 мг/100 мг) с розувастатином (10 мг) выявило увеличение концентрации розувастатина. При необходимости одновременного применения розувастатина и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир рекомендуется начинать с наименьшей дозы розувастатина, постепенно увеличивая дозу до получения клинического эффекта, постоянно контролируя безопасность терапии.

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса

Применение омепразола (20 мг один раз в сутки) или ранитидина (150 мг два раза в сутки) одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг два раза в сутки) не оказывало влияния на концентрацию дарунавира в плазме. Учитывая эти данные, комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир можно применять одновременно с антагонистами H_2-рецепторов и ингибиторами протонного насоса без изменения дозы любого из указанных препаратов.

Ингаляционные бета-адреномиметики (салметерол)

Одновременное применение салметерола и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир не рекомендуется, т.к. может увеличиваться риск возникновения побочных эффектов салметерола 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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир. В этих ситуациях рекомендуется контролировать концентрацию иммунодепрессивных средств в плазме.

Кетоконазол, итраконазол и вориконазол

Кетоконазол, итраконазол и вориконазол являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A, а также его субстратами. Системное применение кетоконазола, итраконазола и вориконазола одновременно с комбинацией ПРЕЗИСТА®/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 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.

Бета-адреноблокаторы (метопролол, тимолол)

Совместное применение бета-адреноблокаторов и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир может привести к увеличению концентрации бета-адреноблокаторов. При одновременном применении указанных препаратов комбинации и ПРЕЗИСТА®/ритонавир следует соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг, также может потребоваться снижение дозы бета-адреноблокаторов.

Метадон

В исследовании влияния комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в день) 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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир не требуется. Однако рекомендуется проводить клинический мониторинг, так как у некоторых пациентов поддерживающая терапия требует коррекции.

Бупренорфин/налоксон

Результаты исследования взаимодействия комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир с бупренорфином/налоксоном продемонстрировали отсутствие влияния комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавира на концентрацию бупренорфина при их совместном применении. Концентрация активного метаболита бупренорфина – норбупренорфина увеличилась на 46%. Коррекция дозы бупренорфина не требовалась. При совместном приеме комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и бупренорфина рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг.

Эстроген-содержащие пероральные контрацептивные средства

Результаты исследования по взаимодействию между комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в день) 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 (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. Следует соблюдать осторожность при одновременном использовании ингибиторов ФДЭ-5 для терапии эректильной дисфункции и комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир. При необходимости применения ПРЕЗИСТА® 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.

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

Рифабутин

Рифабутин является субстратом ферментов CYP450. В изучении взаимодействия комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки) и рифабутина (150 мг через день) наблюдалось увеличение концентрации дарунавира на 57%. Основываясь на профиле безопасности комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир, увеличение концентрации дарунавира в присутствии рифабутина не требует корректировки дозы для ПРЕЗИСТА®/ритонавир. Изучение взаимодействия показало сопоставимые концентрации при применении 300 мг рифабутина 1 раз в сутки и 150 мг через день в комбинации с ПРЕЗИСТА®/ритонавир (600/100 мг 2 раза в сутки), а также увеличение концентрации активного метаболита 25-О-дезацетилрифабутина. При назначении такой комбинации пациентам требуется уменьшение дозы рифабутина на 75% от обычной дозы 300 мг в сутки (например, 150 мг через день) и повышенный контроль побочных эффектов рифабутина.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Исследование взаимодействия между пароксетином (20 мг один раз в сутки) или сертралином (50 мг один раз в сутки) и комбинацией ПРЕЗИСТА®/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 ПРЕЗИСТА®/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 ПРЕЗИСТА® 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 ПРЕЗИСТА®/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.

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

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

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

Таблетки ПРЕЗИСТА® содержат желтый краситель «солнечный закат» (Е110) и поэтому могут вызывать аллергические реакции.

Кожные реакции тяжелой степени

У 0,4% пациентов при приеме ПРЕЗИСТА® были зафиксированы кожные реакции тяжелой степени, которые могут сопровождаться лихорадкой и/или увеличением уровня печеночных трансаминаз. Синдром Стивенса-Джонсона был зафиксирован редко (< 0,1%). В пострегистрационном периоде токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзентематозный пустулез фиксировались очень редко (< 0,01%). При возникновении признаков или симптомов кожных реакций тяжелой степени (сыпь тяжелого течения или сыпь, сопровождаемая лихорадкой, общим недомоганием, усталостью, болями в мышцах или суставах, волдырями, поражениями ротовой полости, конъюнктивитом, гепатитом и/или эозинофилией и др.) прием препарата ПРЕЗИСТА® необходимо немедленно прекратить.

Сыпь (всех видов) наблюдалась у 10,3% пациентов, принимающих препарат ПРЕЗИСТА®. 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 ПРЕЗИСТА®/ритонавир.

Сыпь чаще наблюдалась у пациентов, принимающих одновременно ралтегравир и комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир по сравнению с пациентами, получавшими по отдельности ралтегравир или комбинацию ПРЕЗИСТА®/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. Назначение ПРЕЗИСТА® пациентам с аллергией на сульфонамиды должно производиться с осторожностью. В клинических исследованиях комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир степень и частота возникновения сыпи были одинаковы у пациентов с и без аллергии на сульфонамиды в анамнезе.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Пациенты с заболеваниями печени

Данные по применению комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют; следовательно, дать специфические рекомендации по дозированию не представляется возможным. Комбинацию ПРЕЗИСТА®/ритонавир необходимо с осторожностью назначать пациентам с тяжелым нарушением функции печени. Основываясь на данных, что стабильные фармакокинетические параметры при применении дарунавира у лиц с легким и умеренным нарушением функции печени сравнимы с параметрами у здоровых лиц, коррекции дозы пациентам с легким и умеренным нарушением функции печени не требуется.

Гепатотоксичность

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

Необходимо проводить мониторинг соответствующих лабораторных показателей перед назначением комбинированной терапии ПРЕЗИСТА®/ритонавир и во время лечения. Следует рассмотреть возможность контроля увеличения активности АСТ/АЛТ у пациентов с хроническим гепатитом, циррозом или у пациентов, у которых наблюдалась повышенная активность трансаминаз перед началом терапии и, особенно, в течение первых нескольких месяцев комбинированной терапии комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.

В случае обнаружения нарушений функции печени или ухудшения их тяжести (в т.ч. клинически значимое увеличение активности печеночных ферментов и/или таких симптомов, как усталость, анорексия, тошнота, желтуха, моча темного цвета, болезненность при пальпации печени, гепатомегалия) следует рассмотреть возможность прерывания или отмены терапии комбинацией ПРЕЗИСТА®/ритонавир.

Пациенты с заболеваниями почек

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

Больные гемофилией

Имеются сообщения об усилении кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз, у пациентов с гемофилией типа А и В, леченных ингибиторами протеазы. Некоторые из этих пациентов получали фактор свертывания крови VIII. Более чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеазы продолжалось без перерыва или возобновлялось после временной приостановки. Было высказано предположение о причинной связи между лечением ингибиторами протеазы и усилением кровотечения у больных гемофилией, однако механизм такой связи не установлен. Больных гемофилией, получающих комбинацию ПРЕЗИСТА®/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 существующего сахарного диабета. У некоторых из этих пациентов гипергликемия была тяжелой и в ряде случаев сопровождалась кетоацидозом. У многих пациентов имели место сопутствующие заболевания, некоторые из которых требовали лечения препаратами, способствующими развитию сахарного диабета или гипергликемии.

Перераспределение жира и метаболические нарушения

Комбинированная антиретровирусная терапия может вызывать у ВИЧ-инфицированных пациентов перераспределение жировой ткани (липодистрофию). В настоящее время нет данных об отдаленных последствиях этого явления, а его механизм во многом не ясен. Высказана гипотеза о связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы, а также между липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Повышенный риск возникновения липодистрофии связан с такими факторами, как пожилой возраст, а также с длительной терапией антиретровирусными препаратами и сопутствующими ей метаболическими нарушениями. При клинических обследованиях ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные препараты, необходимо обращать внимание на физические признаки перераспределения жира. Рекомендуется измерять содержание сывороточных липидов и глюкозы крови натощак. Нарушения липидного метаболизма необходимо лечить соответствующими препаратами.

Синдром иммунной реактивации

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии возможно появление воспалительной реакции организма на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что может привести к серьезным клиническим осложнениям или ухудшению симптоматики. Обычно такие реакции наблюдаются в первые недели или месяцы применения комбинированной антиретровирусной терапии. В качестве примеров можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или местные микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную Pneumocystis carinii. Необходимо определять тяжесть любых симптомов воспаления и проводить соответствующую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изофермента CYP3A. Одновременное

применение комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир и других препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A, может приводить к повышению концентрации таких препаратов в плазме, вследствие чего могут усиливаться или удлиняться их терапевтические и побочные эффекты.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако, необходимо принимать во внимание тот факт, что у некоторых пациентов во время лечения, включающего прием комбинации ПРЕЗИСТА®/ритонавир, наблюдалось головокружение.

Форма выпуска

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, закрытый алюминиевой пленкой, крышкой, защищенной от случайного открывания детьми.

Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Не использовать по окончании срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Производство готовой лекарственной формы:

Янссен-Орто ЛЛС, 00778 Стейт Роуд, 933 км 0,1 Мейми Вард, Гурабо, Пуэрто-Рико

Фасовка, упаковка и выпускающий контроль:

Янссен-Силаг С.п.А, Италия

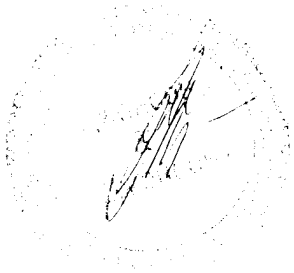
Юридический адрес: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, д. 23

Фактический адрес: 04010 Борго Сан Микеле, Латина, ул. С. Янссен

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, 450077, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28
Тел./факс: (347) 272-92-85

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2
Контактные телефоны:
Тел.: (495) 755-83-57
Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон»  Полякова М.В.